



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0027

Aus der medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Veränderungen der Blutfettfraktionen und des Blut-
eiweißspektrums sowie ergänzender Parameter unter
Dauerzufuhr von Xantinol-Nicotinat.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

A h m a d M o i n
aus Teheran/Iran

M a i n z 1973

Fachbereichsdekan: Professor Dr. J. Fischer

Referent: Professor Dr. K. Ph. Bopp

Korreferent: Professor Dr. G. Kremer



Meiner Frau
in Dankbarkeit gewidmet

III

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung	Seite 1
Methodik	Seite 19
Ergebnisse	Seite 21
Diskussion	Seite 53
Zusammenfassung	Seite 64
Literaturverzeichnis	Seite 66

L E B E N S L A U F

E i n l e i t u n g

Nikotinsäure wird unter physiologischen Bedingungen von Pflanzen, der Mehrzahl der Bakterien und Säugtieren aus Tryptophan synthetisiert. Einige Mikroorganismen bilden Nikotinsäure auch aus anderen Aminosäuren (Glutaminsäure, Ornithen, Glycerin). Nikotinamid (Pellagraschutzfaktor-Vitamin p. p.) ist in allen pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln (10 bis 100mg/100 g Frischgewicht) vorhanden (B U D D E C K E 1971).

Nikotinsäurederivate finden seit längerer Zeit bereits eine breite therapeutische Anwendung. So sind die Pyridinnucleotide die am längsten bekannten Coenzyme. Im Jahre 1906 beobachteten H A R D O N und Y O U N G, daß die "Zymase" B U C H N E R's durch Ultrafiltration in einen hochmolekularen Anteil und ein niedermolekulares Co-Ferment zerlegt werden kann. Dieser erst später erweiterte Befund war für die Vorstellung vom Aufbau der Enzyme richtunggebend. Die Coenzymase (codehydrase I, NAD) wurde von E U L E R und Mitarbeitern (1931) isoliert. Kurze Zeit später fanden W A R B U R G und C H R I S T I A N (zit. aus Carlson 1964) ein. nahe verwandtes Coferment, die Codehydrase II. Diese beiden sind Co-Enzyme zahlreicher Dehydrogenasen, die an dem Oxydationssystem des intrazellulären Stoffwechsels beteiligt und weit verbreitet sind.

Außer dieser intermediären Stoffwechselwirkung hat man später an Nikotinsäurederivaten zahlreiche andere klinische Eigenschaften mit Gefäßdilatation, aber auch allgemein stoffwechselbeeinflussende Wirkungen festgestellt. So fanden A L T S C H U L und H O F F E R (1955) erstmals die deutliche Verbesserung der Durchblutung bei Arteriosklerotikern. H E I M und S T O R C K haben 1961 nachgewiesen, daß die Nikotinsäurederivate

(Xantinol-Nicotinat) nicht eine Dilatation der großen Gefäße, sondern hauptsächlich eine Eröffnung der Endstrombahnen (Arteriole und Praekapillaren) bewirken. Diese Erweiterung führt nach S P E R L I N G (1962) zur Herabsetzung des peripheren Widerstandes, aus dem bei gleichzeitiger Steigerung des Herzminutenvolumens (T H I E S E N , F I S C H E R 1959, H E I M und S T O R C K 1961) eine Erhöhung der Kreislaufgeschwindigkeit resultiert. Der Anstieg des Herzzeitvolumens wird nach J U C H E N S und R Ü C K E R T (1967) sowohl durch Erhöhung des Schlagvolumens als auch durch die Steigerung der Herzfrequenz verursacht. Die Untersuchungsergebnisse durch L A N Y und K Ö H L E R (1969) mit Xantinol-Nicotinat zeigten eine deutliche Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit sowie eine günstige Beeinflussung des gesamten Kreislaufs durch einen Anstieg der Quotienten Austreibungszeit / Anspannungszeit, des Schlagvolumens, des Minutenvolumens, der Pulsfrequenz und Kontraktionsgeschwindigkeit bei einer Verminderung des peripheren Gesamtwiderstandes sowie der Anspannungszeit und Druckanstiegszeit. K E S T E R M A N N und P A U L I (1963) nahmen die Blutkreislaufaktivierung und die verbesserte Sauerstoffutilisation durch Xantinol-Nicotinat als Ursache einer beobachteten Besserung bei Patienten mit cerebraler Durchblutungsstörung an.

In prospektiven Langzeitstudien (S C H E T T L E R 1953, D A W B E R 1957, D O Y L E 1959, STAMLER 1960, P A U L 1963, K E Y S 1967), die in verschiedenen Ländern unabhängig voneinander durchgeführt wurden, ergaben sich deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und Arteriosklerose, insbesondere der Coronarsklerose mit ihren Folgeerkrankungen. Andere Untersuchungsergebnisse hingegen (A L B R I N K 1959, B R A W N und C A R L S O N 1960, N I C O L A Y S E N 1963) wiesen darauf hin, daß es vorwiegend die Konzentration der Plasmatriglyceride ist, die das erhöhte Risiko für die Entwicklung der Arteriosklerose anzeigt.

1948 vermuteten DUFF und MAC MILLIAN als erste, gestützt auf ihre Untersuchungsergebnisse an alloxandibetischen Kaninchen, denen sie eine cholesterinreiche Kost verabreichten, daß offenbar der physikochemische Status des Cholesterins den entscheidenden Faktor darstelle und nicht die Absolut-Konzentration des Plasma-cholesterins. Diese Annahme war deckungsgleich mit dem, was bereits HOPPE und SEYLER (1870) beobachtet hatten, daß sich nämlich die Plasma-lipide mit Lösungsmitteln wie Diäthyläther nur unvollständig extrahieren lassen und daß sich im Plasma nicht die gewohnten kolloidalen Suspensionen zeigen, die man gewöhnlich von Fett im Wasser kannte. Durch eine langdauernde Verabreichung von Nikotinsäure und ihren Derivaten kommt es zu einem Rückgang des erhöhten Gesamtcholesterins und der Triglyceride im Serum. So fand CARLSON 1962 bei Probanden mit Hypercholesterinämie und Hyperlipämie eine Senkung dieser Werte nach Anwendung von Nikotinsäure. CARLSON, ORO und ÖSTMANN (1968) beobachteten nach Anwendung von Nikotinsäure schon nach dem ersten Behandlungstag, daß gleichzeitig mit den Triglyceriden die VLDL (Very low density lipoproteins)=Lipoproteidkonzentration und nach fünf Tagen neben Phosphatiden und Cholesterinen auch die phospholipidreichen LDL (low density lipoproteins) = Lipoproteide gesenkt werden. Dieselben Autoren nehmen an, daß durch diese Medikation die Lipolyse gehemmt wird, wodurch die Serumkonzentration der freien Fettsäuren und des freien Glycerins abnimmt. Auf diese Weise ergibt sich ein verminderter Zufluß dieser Metaboliten zur Leber, deren Folge wiederum eine Abnahme der hepatogenen Synthese von VLDL ist. Deren Folge würde dann eine verminderte Umwandlung von VLDL zu LDL und dadurch eine Verminderung des LDL - Spiegels im Plasma sein. Somit werden Plasmacholesterin

und Phosphatide erniedrigt.

Schon 1955 beobachteten auch A L T S C H U L und H O F F E R eine Senkung des erhöhten Blutcholesterins durch Nikotinsäure. Später wurde durch andere Autoren (G O L D N E R 1956, B E L L E 1958, G U R L A N 1959, F I S C H E R 1961, A R C H O R 1961) dieses Ergebnis bestätigt.

Als Ursache dieser cholesterinsenkenden Wirkung durch Nikotinsäurederivate wurde von A L T S C H U L (1955) eine Begünstigung der oxydativen Stoffwechselvorgänge angenommen. Andere Autoren (S E L Y E 1950, A R C H O R 1957, B E R G E R 1962) machten einen durch Nikotinsäure-Flush hervorgerufenen Streß-Mechanismus dafür verantwortlich und weitere (C O L D S B O R O U G 1960) wiederum hielten möglicherweise eine endogene Heparinfreisetzung bzw. eine Störung der Metalierung für wahrscheinlich (C H E N 1938, F O A 1944). Erst die Untersuchungen durch S C H Ö N (1957), S C H A D E (1959) konnten am Tier zeigen, daß eine Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber durch hohe Dosen von Nikotinsäure und ihre Derivate zu vermuten ist. F R A N K und N A S S E (1961) konnten wahrscheinlich machen, daß das Coenzym Diphospho-Pyridin-Nukleotid (NAD), zu dessen Synthese Nikotinsäure erforderlich ist (P R E I S S, H A N D L E R 1958 sowie H U G H E S 1952) und nicht Nikotinsäureamid, wie früher angenommen wurde, das wichtigste Coenzym der wasserstoffübertragenden Fermente darstellt. Die Anregung der NAD-Synthese führt auch indirekt zu einer Hemmung der biochemischen Cholesterinsynthese. Für die Cholesterinsynthese ist nach B E R G E R, K R A M M E R und S C H M I D T (1962) Triphospho-Pyridin-Nukleotide ($\text{TPNH}_2 = \text{NADPH}$) erforderlich. Die Anregung der NAD-Synthese führt nach den gleichen

Autoren zu einer ungünstigen DPN-TPNH₂-Relation. So katalysieren die Transhydrogenasen in den Mitochondrien folgende Reaktionen:

$\text{DPN} + \text{TPNH}_2 = \text{DPNH}_2 + \text{TPN}$. Somit wird TPNH₂ der Cholesterinsynthese entzogen.

Von verschiedenen Autoren wurde die cholesterinsenkende Wirkung von Nikotinsäure-Derivaten nur bei Patienten mit Hypercholesterinämie festgestellt und bestätigt. Bei Patienten mit normalem Cholesteringehalt wurde dagegen keine signifikante Änderung des Cholesterinspiegels nachgewiesen (K E S T E R M A N N und P A U L I 1963).

B E L L E und H A L P E R N (1958), R O S S E N - B E C K und B Ö H L E (1966) beobachteten, daß Nikotinsäure nicht nur die enzymatische Triglyceridhydrolyse von Depotfett und den Gehalt des Blutes an unveresterten Fettsäuren und Neutralfetten beeinflusste, sondern auch in die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels eingriff.

D E I W E C K beschrieb 1967 eine Verbesserung der pathologischen Kammerendteilveränderungen im EKG nach intravenöser Applikation von Xantinol-Nicotinat.

Die Untersuchungen von verschiedenen Autoren über die klinische Anwendung von Nikotinsäurekörpern und ihre Ergebnisse haben zu unterschiedlichen und zum Teil gegensinnigen Folgerungen geführt.

R O S S E N B E C K und B Ö H L E (1966) haben gezeigt, daß bei hochdosierter und langdauernder Nikotinsäureapplikation in etwa 30 bis 50% der Fälle mit unerwünschten Nebenwirkungen auf den Kohlehydrathaushalt zu rechnen ist.

So wurde nicht selten eine Verschlechterung der Glukosetoleranz bei Stoffwechsel-Gesunden, Auftreten einer diabetischen Stoffwechsellage bei vorher latentem Diabetes sowie Zunahme des Insulinbedarfs zur Kompensation eines manifesten Diabetes beobachtet.

LEINWEBER, BEEM und BÜHLE (1969) nahmen an, daß bei einer verstärkten Glukosetoleranz in der Peripherie infolge Einschränkung der Fettsäureutilisation unter Nikotinsäure ein vermehrter Insulinverbrauch induziert wird. Dieselben Autoren stellen weiter fest, daß Gesunde offenbar den Mehrbedarf an Insulin decken können, was Diabetes-Kranken nicht mehr möglich ist, wie das Verhalten des immunologisch meßbaren Seruminsulins zeigte.

HAMMERL, KRÄNZL (1969) fanden andererseits einen Abfall von Lactat und Pyruvat bei gleichbleibendem Blutglukosespiegel unter Nikotinsäureapplikation. Die Abnahme der Glycolyse-Produkte Lactat und Pyruvat ist nach Meinung derselben Autoren durch eine Herabsetzung der Bildung in der Leber oder durch eine Verbesserung der peripheren Utilisation, evtl. auch durch beide Reaktionen bedingt.

Andere Autoren (BRENNER 1970) stellten wiederum keine signifikante Änderung des Lactat-Pyruvatspiegels durch Nikotinsäure und ihre Derivate (Xantinol-Nicotinat) fest, dagegen aber eine Steigerung des Lactatspiegels um 100% unter Xantinbase bei gesunden Tieren. Nach demselben Autor wurde eine durch Adrenalin hervorgerufene Hyperlactacidämie nach einmaliger Applikation von Xantinol-Nicotinat zu 55% ausgeglichen. Die äquimolekularen Dosen Xantinolbase und

Nikotinsäure bewirken eine weitere Potenzierung der durch Adrenalin induzierten Hyperlactacidämie.

Zur Erklärung der gegenseitigen Beeinflussung des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels wiesen L A M M E R S et al. 1950 auf eine durch Nikotinsäure gehemmte Insulinausschüttung hin. Andererseits ergaben die Untersuchungen vieler anderer Autoren ein völlig konträres Ergebnis.

Die Nikotinsäure bewirkt nach M I R I S K Y (1955), C A R L S O N (1966) und B R E N N E R (1970) wahrscheinlich eine Stimulierung von 3',5'-AMP-Phosphodiesterase und dadurch eine Herabsetzung der 3',5'-AMP-Konzentration; infolgedessen wird die Lipolyse gehemmt und damit eine Senkung der freien Fettsäuren und freien Glycerinkonzentration im Serum eingeleitet. Dieses Ergebnis wurde von B E L L E T und W E S T E R M A N N (1967) bestätigt, indem bei durch Nikotinsäure vorbehandelten Ratten der induzierte Fettsäureanstieg nach Gabe der antagonistisch wirkenden Stoffe Coffein, Euphyllin, ACTH und Noradrenalin aufgehoben wurde.

Abbildung 1 zeigt die vereinfachten Stoffwechselabläufe im Fettstoffwechsel.

Während B E R G E und M O L N A R (1964) nach Applikation von reiner Nikotinsäure eine signifikante Steigerung des Blutzuckerspiegels beobachteten, stellten aber andere Autoren wie H A R T H O N und S V E D M Y R (1968) nach kleineren Dosen von Nikotinsäurekörpern einen signifikant sinkenden Blutzuckerspiegel fest. Als Ursache dieser

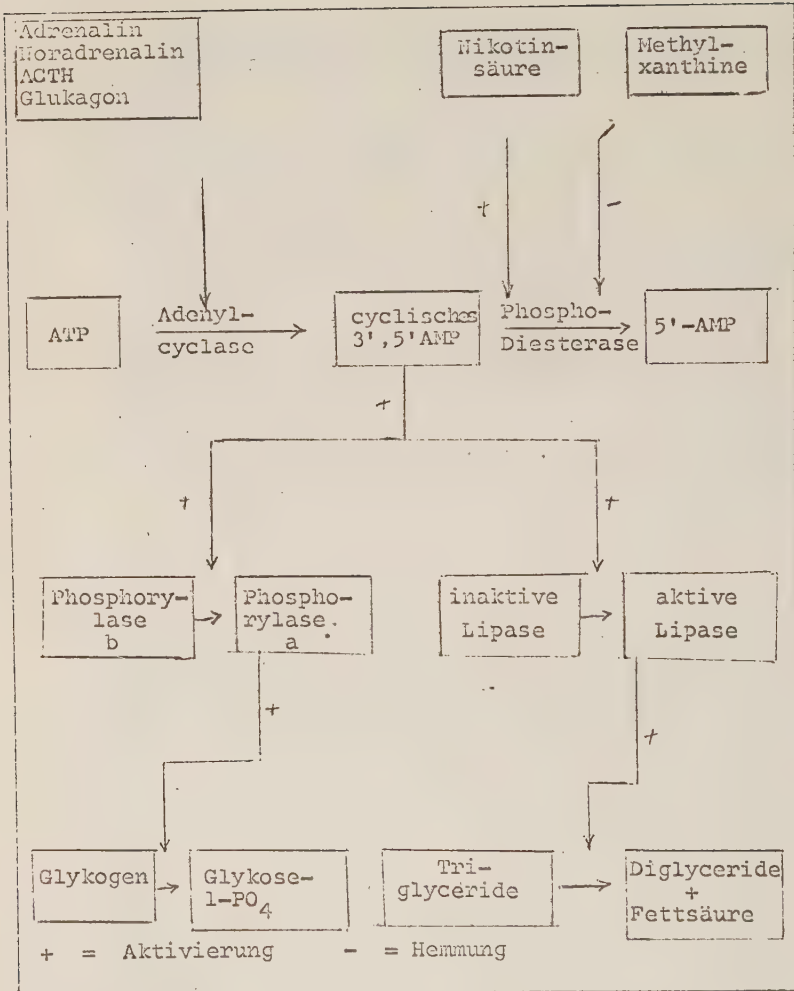


Abb. 1: Stoffwechselschema modifiziert nach Brenner.

Reaktion nahmen A M M O N und E S T L E R (1967) eine erhöhte Glucoseoxydation besonders im Muskel, die kompensatorisch bei Verminderung des Fettsäureangebotes eintritt an. Für die Verminderung des Fettsäurespiegels im Blut infolge einer Lipolysehemmung ist nach R A N D L E (1963) und Mitarbeitern die gegenseitige Beeinflussung des Stoffwechsels von freier Fettsäure und Glucose im Sinne eines Glucose-Fettsäure-Zyklus verantwortlich zu machen. Demnach kommt es bei Zuständen mit hoher Konzentration von freien Fettsäuren i. S. zu einer Hemmung der Glucoseaufnahme und der Utilisation durch die stets energieverbrauchenden Zellen des Muskels; umgekehrt wird bei Verminderung der freien Fettsäuren im Serum die Glucoseaufnahme des Muskels aus dem Blut gefördert. Diese Hypothesen fanden eine Stützung in Tierversuchen nach Gabe von Nikotinsäurederivaten (Xantinol-Nikotinat). (B R E N N E R 1971). Bei gesunden Versuchstieren ergab sich keine signifikante Änderung, wohl aber wurde bei alloxan-diabetischen Tieren eine deutliche Verminderung des Blutzuckers auf 50% verzeichnet.

Einschränkend muß erwähnt werden, daß nach einigen anderen Autoren (J U D I C K und S A C H S E 1968, H A H N und K A F F A R N I K 1969) unter Xantinol-Nikotinat keine signifikante Senkung des Blutzuckers festgestellt wurde.

Seit den Arbeiten von W E I N E R et al. (1959) weiß man, daß die Nikotinsäure und ihre Verbindungen bei Menschen in vivo eine erhöhte fibrinolytische Aktivität hervorrufen, was aber K A I S E R (1962) im Tierexperiment nicht bestätigen konnte. Er nahm deshalb an, daß die bisherigen positiven Veröffentlichungen über eine Aktivierung der Fibrinolyse durch die Nikotinsäurederivate nur auf den Menschen zu

beziehen sind, da der Vorgang möglicherweise artspezifisch sei und in Tierversuchen nicht reproduziert werden könne.

Nach S O M M E R (1965) haben Nikotinsäurederivate eine deutliche Wirkung auf Gerinnung und Fibrinolyse, festgestellt im Euglobulinlyse-test auf der Fibrinagarplatte nach Astrop und im Thrombelastogramm. Die fibrinolytischen Veränderungen traten akut ein und waren langanhaltend. Die Versuche mit geringer Dosierung der Nikotinsäurekörper zeigten eine gesteigerte, die mit hoher Dosierung eine verminderte Gerinnbarkeit, entsprechend der fibrinolytischen Aktivität.

Nach anderen Untersuchern (E I C H E N B E R G E R , F I S C H B A C H E R 1961 und S T A M M 1962) greifen Nikotinsäurederivate in differenteren Aktivatorsystemen an als Streptokinase. Nach den gleichen Autoren wirken Nikotinsäurederivate (Xantinol-Nicotinat) nur in vivo, wo sie wahrscheinlich die Freisetzung zellulärer Lysokinase induzieren.

F I S C H B A C H E R und S T A M M (1962) halten unter Nikotinsäurewirkung die Freisetzung unbekannter Stoffe, die in das fibrinolytische System über einen Aktivator eingreifen, für möglich.

Weder reine Nikotinsäure noch Depotpräparate haben nach zahlreichen Untersuchern (I M H O F 1959), S O M M E R 1965) eine vollständige Lysewirkung.

Die Untersuchungsergebnisse von C U L T R E R A , C I A R O L A , G I B E L L I , B A L D O N I , C U T T I N ; C A L E T T I und S E R E N T H A (1971) über die Wirkung von Xantinol-Nicotinat auf den Fibrinogen-Spiegel im Blut zeigen eine deutliche und anhaltende

Steigerung der Fibrinogen-Umwandlung nach intravenöser bzw. hochdosierter oraler Applikation.

Die Verbesserung der venösen Blutströmung ist nach vielen Untersuchern (A M E R Y 1960, F I S C H - B A C H E R 1961, C L I F F T O N 1961, V E R - S T R A E T E 1961) einmal auf die Verbesserung der Durchblutung und zum anderen auf Grund der Besserung der hämodynamischen Situation auf die Aktivierung der Fibrinolyse zurückzuführen.

Eine weiteren interessanten Aspekt der Nikotinsäurewirkung bietet das Verhalten der Produktion der Belegzellen der Magenschleimhaut.

Eine Stimulierung bzw. Hemmung der Magensäureproduktion erfolgt nach H A R R I S (1967) über den von S U T H E R L A N D et al. 1968 schon bekannt gemachten Mechanismus des 3'-5' Adenosin-Monophosphat. Zyklisches AMP wird nach den gleichen Autoren durch Adenylcyclase aus Adenosin-triphosphat gebildet und durch 3'-5'-AMP-Phosphodiesterase abgebaut. Theophyllinderivate haben einen hemmenden (M I E D E R E R und O T T E N J A N N 1971) und Nikotinsäurederivate einen aktivierenden Effekt auf dieses Enzym. B A S A R A B (1967), R Ö S C H, B R A T E R und C L A S S E N (1972) beobachteten, daß durch Theophyllin eine Zunahme und durch Nikotinsäure eine Senkung der Wasserstoffionenkonzentration des Magensaftes zustande kommt. Nach letztgenannten Autoren kann unter Xantinol-Nikotinat eine signifikante Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration des Magensekretes bei gleichbleibendem Volumen angenommen werden. Außerdem wurde durch die gleiche Substanz eine signifikante Senkung der Magenschleimhautdurchblutung festgestellt.

In einer Untersuchungsreihe haben W I L L I A M ,

B L A C K A R D and S I L V I A , H E I D I N G S -
F E L D E R 1969 festgestellt, daß das Rebound-Phä-
nomen der Nikotinsäure und freien Fettsäuren durch
betaadrenerge Blockade (Propranolol) nicht wesentlich
zu beeinflussen ist, wohl aber durch alphaadrenerge
Blockade wie bei Phentolamin. Es wurde angenommen, daß
eine Aufhebung des freien Fettsäure-Rebound-Phänomens
durch alphaadrenerge Blockade in Beziehung steht mit
der Hemmung der initialen freien Fettsäurensenkung,
welche wiederum zurückgeführt werden konnte auf anta-
gonistische Effekte einer alphaadrenergen Blockade
und der Nikotinsäure auf die Adenylcyclase-Aktivität
(R O B I N S O N 1967, B L A C K A R D 1968,
K U P I E C K I 1968).

Andere Autoren haben einen deutlichen synergistischen
Effekt von Propranolol und Nikotinsäure auf die Hemmung
der freien Plasmafettsäuren beobachtet (M A N U E L J.
L I P S O N , S H A P U R N A I M I A N D and
S A M U E L P R O G E R 1971). Die synergistische
Wirkung von Propranolol und Nikotinsäure in Hinsicht
auf die Hemmung der Freisetzung von freien Fettsäuren
konnte ebenfalls durch die Wirkung dieser beiden
Agentien auf die Hemmung des Adenyl-cyklase-Systems
der Fettgewebszellen erklärt werden. Diese synergistische
Wirkung bei der Senkung der freien Fettsäure im Plasma
und ihre Auswirkung auf die Lipidsynthese erlaubte
die Anwendung geringerer Dosen, die das Risiko von
Nebenwirkungen verringerten (P E T E R S O N and
H I L L M A N N 1967).

Nikotinsäure und ihre Amide werden von H O F F N E R
und O S M O N D seit 1952 zur Behandlung der
Schizophrenie eingesetzt. Sie gehen dabei von der
Vorstellung aus, daß das Vitamin, welches in erster

Linie als N-Methyl-Nicotinamid und N-Methyl-6-Pyridin-3-Carboxylamid ausgeschieden wird, (R O B I N S O N 1966), Methylgruppen abzufangen vermag, die sonst der Bildung von hypothetisch ableitbaren psychotomimetischen Substanzen dienen können.

Andere Autoren (K A N I G 1970) vermuten eine Ablenkung des Tryptophanabbaus durch Nikotinsäure bzw. ihres Amids in Richtung einer vermehrten Bildung von Tryptamin-Derivaten als mögliche Ursache einer auftretenden Besserung bei psychotischen Zuständen.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß die Nikotinsäurekörper über eine ausgeprägte gefäßdilatatorische, antilipolytische und fibrinolytische Wirkung verfügen. Die biochemischen Angriffspunkte von Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel wurden aufgezeigt, ebenso der doch deutliche Eingriff in die Regulation des Säurebasen-Haushaltes. So wäre es sicher von Interesse, die Wirkung der Nikotinsäurekörper im Blut unter Kontrolle der Kohlehydrate, Fette und Bluteiweiße zu verfolgen, zumal dieses ja auch von allgemein praktischer Bedeutung, z.b. auch bei dem Verhalten der relativ einfachen Blutsenkungsreaktion wäre. Im folgenden sollen daher die Veränderungen der Blutspiegel der verschiedenen Lipoide und Lipide, die Kohlehydratstoffwechselveränderungen sowie auch die Einwirkung auf den Eiweißstoffwechsel und hier insbesondere auf das Fibrinolyse-Geschehen unter Einwirkung von Nikotinsäurekörpern im Blut geprüft werden.

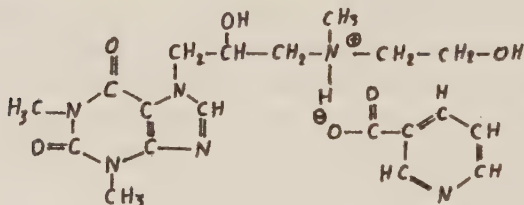
Eigenschaft der Substanzen.

1) Allgemeiner Teil

a) Der Wirkstoff Xantinol-nicotinat u. ihre Eigenschaften
 7-(2 Hydroxy-3-(N-2-hydroxyäthyl-N-methylamino)-propyl)-1,3-dimethylxanthin, -pyridin-3-carboxylat ist das nicotinsaure Salz des Theophyllin-Derivates 7-(2-Hydroxy-3-(N-2-hydroxyäthyl-N-methylamino)-propyl)-1,3-dimethylxanthin mit der internationalten Kurzbezeichnung Xantinol.

Sammelformel: $C_{19}H_{26}N_6O_6$

Molekulargewicht 434,4.



Xantinol-Kation

Nicotin-1-Anion

Eigenschaften von Xantinol-nicotinat

Xantinol-nicotinat stellt ein echtes Salz aus Nikotin - säure und der Xantinol-Base dar und kristallisiert in glänzenden Nadeln aus wasserhaltigem 80%-igem Alkohol. Entsprechend der Summenformel $C_{19}H_{26}N_6O_6$ beträgt das Molekulargewicht 434,4. Der Schmelzpunkt liegt bei 182°C.

Löslichkeit (nach Angaben des Herstellers, 64):

in Aqua dest. von 15 °C	80%
in Methanol	1,5%
in Äthanol	0,9%
in Chloroform	kaum löslich
in Aceton	unlöslich
in Äther	unlöslich.

x) Hersteller: Johann A. Wülfig, Düsseldorf

b) Eigenschaften von Nicotinsäure

Nicotinsäure wird in großer Menge in der Leber gespeichert. Sie ist leicht wasserlöslich und wird langsam entweder als Nicotinsäure, als Trigonellin, als 6-Pyridon der N-Methyl-nicotinsäure oder als Nicotinursäure ausgeschieden.

Nicotinsäure kristallisiert. Sie hat einen Schmelzpunkt von $235,2^{\circ}\text{C}$. Ihre Löslichkeit in heißem Wasser und heißem Alkohol ist gut, unlöslich ist sie in Äther. Die Nicotinsäure als vasoaktive Substanz ist seit langem bekannt. In äquimolarer Dosierung werden mit COMPLAMIN bereits deutl. experimentelle und klinische Wirkungen erzielt, Nicotinsäure zeigt hierbei oftmals noch keine oder keine ausreichenden Wirkungen. Vieles deutet darauf hin, daß die Xantinolbase im COMPLAMIN als Ursache der Wirksamkeitssteigerung anzusehen ist. B E R K O W I T Z (1964).

c) Eigenschaften von Xantinol

Die freie Xantinol-Base bildet farblose Kristalle, die auf dem Heiztischmikroskop nach K O F L E R bei $97 - 100^{\circ}\text{C}$ schmelzen. Entsprechend der Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6$ beträgt das Molekulargewicht 311,3. Die Substanz löst sich in Wasser unter alkalischer Reaktion auffallend gut. Der pH-Wert einer 10%-igen wäßrigen Lösung liegt bei 10. Während die Base in Chloroform und Alkohol löslich ist, bleibt sie in wasserfreiem Äther oder wasserfreiem Aceton praktisch ungelöst.

Xantinol gehört nach E R H A R T und R U S C H I G (1966) zur Gruppe der gut wasserlöslichen Theophyllinderivate wie Etofyllin (=7-(2-Hydroxyäthyl)-theophyllin), Diprophyllin (=7-2,3-Dihydroxypropyl)-theophyllin und Proxiphyllin (=7-(2-Hydroxypropyl)-theophyllin).

2) Freisetzung und Resorption

a) Freisetzung

Aussagen über die Freisetzung des Wirkstoffes liegen nur

für Retard-Tabletten vor. B R E N N E R (1967) untersuchte sie in vitro, indem er die Tabletten in kontinuierlich bewegten künstlichen Magensaft (pH 1,2) von Körpertemperatur einhängte und diesen nach 2 Std gegen künstlichen Darmsaft austauschte. Das jeweils nach 1/2, 1, 2 usw. bis zu 15 Std aus den Tabletten in die Prüf Flüssigkeit diffundierte Xantinol-nicotinat wurde titrimetrisch und uv-photometrisch bei 270 nm bestimmt.

Aus Abb. 2 ist zu ersehen, daß die untersuchten Retard-Tabletten mit 500 mg Xantinol-nicotinat eine ausgezeichnete Retardierung des Wirkstoffes über einen Zeitraum bis zu 12 Std (90 %) aufweisen. Nach 5 Std sind erst 55% der aktiven Substanz aus der Tablette herausdiffundiert.

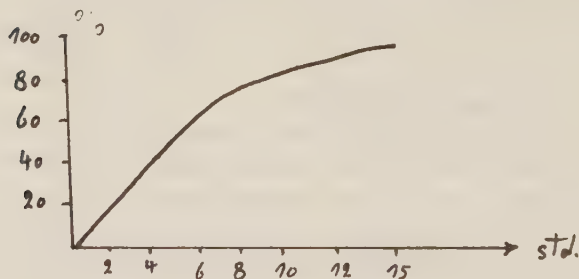


Abb. 2: Aus Retard-Tabletten herausdiffundiertes Xantinol-nicotinat in % des Gesamtgehaltes (Bestimmung in vitro) nach B R E N N E R (1967).

Ordinate: Substanzkonzentration in % der Ausgangsmenge.

Abszisse: Zeit in Std.

b) Resorption

Zur Klärung der Resorptionsgeschwindigkeit von Xantinol-nicotinat in vivo führte B R E N N E R (1967) Blutspiegeluntersuchungen durch, indem er die Gesamtnicotinsäure im Blut mit der Bromcyan-Methode nach K Ö N I G (1970) in der Modifikation nach B A N D I E R (1940) bestimmte.

Er konnte zeigen, daß bei Verwendung von nicht retardiertem Xantinol-nicotinat bereits 1 Std nach peroraler Applikation die Konzentrationsspitze im Blut erreicht wird. Werden dagegen Retard-Tabletten verwendet, so findet man eine gleichmäßige, über einen längeren Zeitraum sich erstreckende Resorption des Wirkstoffes. In diesem Falle ist das Maximum der Blutspiegelwerte erst nach 5 Std erreicht. Noch nach 10 Std liegt die Nicotinsäure-Konzentration im Blut über dem Ausgangswert.

(Abb. 3)

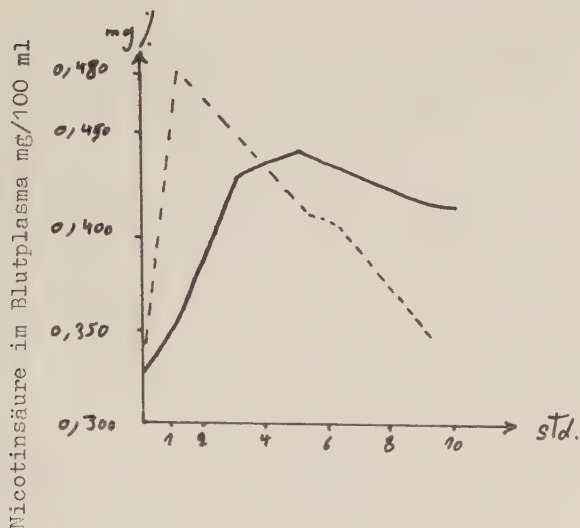


Abb. 3: Nikotinsäurespiegel im Blut von Versuchspersonen (n = 40) nach Einnahme von retardiertem (_____) und nicht retardiertem (____) Xantinol-nicotinat n. B R E N N E R (1967).

3) Die Metaboliten des COMPLAMIN beim Menschen sind:

- a) Nach bisher vorliegenden Untersuchungen wird Xantinol in überwiegendem Maße in Form von unverändertem, nicht verstoffwechseltem Xantinol in Harn ausgeschieden.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen der Pharma-

kologisch-toxikologischen Forschungsabteilung der Fa. Wülfing folgt vielmehr, daß im Harn 93,8 % unverändertes Xantanol und nur 6,2 % Metabolit gefunden wird. Die Struktur des Metaboliten ist bisher nicht bekannt.

Auch in vitro-Untersuchungen lassen eine Verstoffwechselung des Xantins zu Harnsäure als unwahrscheinlich erscheinen, da das bei der Verstoffwechselung von Xantin zu Harnsäure beteiligte Enzym - die Xanthinoxidase - das Xantanol nicht umsetzt.

b) Von der Nikotinsäure:

1. Nach der Applikation hoher Dosen erfolgt die Ausscheidung als Nikotinsäure, als Verbindung aus Nikotinsäure und Glykokoll, ein weiterer Teil wird unverändert ausgeschieden.
2. Nach niedrigen Dosen erfolgt die Ausscheidung hauptsächlich als N-methyl-Nicotinsäureamid, ferner als N-methyl-2-pyridon-5-carboxamid und als N-methyl-4-pyridon-5-carboxamid. Spuren werden als Nikotinsäure-N-oxyl und unverändert ausgeschieden.

4) Toxizität

Die Toxizität von Xantanol-nicotinat ist sehr gering. An Mäusen wurde festgestellt, daß die LD_{50} bei iv. Injektion 510 mg/kg, bei intraperitonealer Injektion 1750 mg/kg beträgt (K I E N H O L Z, 1965). Bei monatelanger parenteraler bzw. oraler Verabreichung von der Hälfte bzw. einem Drittel der intraperitonealen LD_{50} (1500 mg/kg Maus) an Ratten ließen sich keine Schädigungen an den Organen der Versuchstiere nachweisen.

M e t h o d i k

Es wurden bei achtundzwanzig Patienten die Veränderungen der Fettfraktionen und des Zuckerspiegels im Blut sowie der Blutkörperchengeschwindigkeit und Blutgerinnungsdaten, Fibrinogen, Quick und Thrombocytenzahl unter der Gabe von Xantinol-Nicotinat (Complamin [®]) untersucht. Es handelte sich meist um Patienten höheren Alters.

Es wurden bei jedem Patienten jeweils mindestens drei Blutentnahmen vorgenommen:

Erste Blutentnahme (I):

Vor Beginn der Behandlung.

Zweite Blutentnahme (II):

Etwa einundzwanzig Tage nach Beginn der Behandlung.

Dritte Blutentnahme (III):

Etwa 4-5 Tage nach Absetzen von Xantinol-Nicotinat.

Bei allen Patienten wurde Blut morgens nüchtern aus der Kubitalvene abgenommen.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

1. Gesamtcholesterin, Abnahme I, II, III

Bestimmung: Methode nach Liebermann-Burchard.

2. Freies Cholesterin, Abnahme I, II, III

Bestimmung: Methode nach Liebermann-Burchard.

3. Estercholesterin, Abnahme I, II, III

Bestimmung: Methode nach Liebermann-Burchard.

4. Triglyceride, Abnahme I, II, III

Bestimmung: Methode nach Firma Boehringer-Mannheim.

5. Phosphatide, Abnahme I, II, III
Bestimmung nach Bell, Doiny, Raabe
und andere
6. Beta-Lipoproteide, Abnahme I, II, III
Bestimmung nach Burstein
7. Albumine, Abnahme I, II
Bestimmung mit der Cellulose-
azetat-Kurzzeit-Elektrophorese.
8. Alpha-2-Globuline, Abnahme I, II
Bestimmung nach Celluloseazetat-
Kurzzeit-Elektrophorese.
9. Thrombocytenzahl, Abnahme I, II, III
Bestimmung: Aus Kapillarblut nach
Plaxan.
10. Prothrombin Konzentration (Quick), Abnahme I, II, III
Bestimmung: Methode nach Firma
Boehringer-Mannheim.
11. Fibrinogen Konzentration, Abnahme I, II, III
Bestimmung: Methode nach Firma
Boehringer-Mannheim.
12. Blutzucker, Abnahme I, II, III
Bestimmung: Methode nach G.O.D.
13. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit: Abnahme I, II, III
Bestimmung: Methode nach Westergren.

ERGEBNISSE

Die vorliegenden Untersuchungen wurden in der Zeit von September 1972 bis Mai 1973 in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Altenkirchen/Westerwald durchgeführt. Unter den achtundzwanzig Patienten, deren Blutveränderungen untersucht wurden, befanden sich sieben mit Diabetes mellitus, dreizehn mit Adipositas und Coronarsklerose, sechs mit peripheren Durchblutungsstörungen sowie je ein Fall von Apoplexie und endogener Depression. Die durchschnittliche Behandlungsdauer unter Xantinol-Nicotinat umfaßte einundzwanzig Tage, die durchschnittliche Tagesdosis betrug etwa 4000 mg pro die (Tabelle 1). In den meisten Fällen wurden Herzglycoside mit appliziert und bei einigen eine antibiotische Therapie mit Ampicillin durchgeführt.

Das Verhalten der Triglyceride ist vor, während und nach der Applikation von Xantinol-Nicotinat bei allen untersuchten Fällen in Tabelle 2 festgehalten.

Gegenüber dem mittleren Ausgangswert (Abnahme I) von 169 mg% vor der Applikation ist der durchschnittliche Mittelwert nach der Behandlung mit 122 mg% um 29,5 % vermindert.

Hierbei ist zu bemerken, daß bei den Fällen mit hohen pathologischen Ausgangswerten (normal 10-150 mg%) der triglyceridsenkende Effekt von Xantinol-Nicotinat wesentlich stärker war (ca. 42%) als bei den Fällen mit nicht pathologischen Ausgangswerten, deren Mittelwert (140 mg%) nur um ca. 16% gesenkt wurde. (Siehe Tabelle 7 u. 9). Von den achtundzwanzig in Tabelle 2 genannten Fällen sind bei drei Fällen die Werte nach der Gabe von Xantinol-

Tabelle 1 :

Xantinol-Nicotinatgabe in mg/die

Alter und im Vordergrund stehende Diagnosen			Angaben in mg/die
1.	63 J. ♂	Diab., Coronarsklerose	4000
2.	53 J. ♂	Diab. mellitus	3000
3.	51 J. ♂	Apoplexie	4500
4.	62 J. ♀	Depression	3000
5.	72 J. ♀	Coronarsklerose	3500
6.	72 J. ♀	Diabetes mellitus	3000
7.	53 J. ♀	Hypotonie	4000
8.	41 J. ♂	Adipositas	3000
9.	67 J. ♂	Coronarsklerose	4500
10.	63 J. ♀	Cerebralsklerose	4000
11.	49 J. ♀	Diabetes, periph. Durchbl.st.	6000
12.	72 J. ♂	Periph. Durchblutungsstörungen	5500
13.	78 J. ♀	Diab., Coronarsklerose	4000
14.	62 J. ♀	Diabetes mellitus	3500
15.	49 J. ♀	Coronarsklerose	3000
16.	50 J. ♀	Adipositas, Coronarsklerose	4000
17.	77 J. ♀	Adipositas, Coronarsklerose	3000
18.	54 J. ♀	Coronarsklerose	3500
19.	51 J. ♀	Adipos., Diabetes mellitus	3500
20.	69 J. ♀	Coronarsklerose	3500
21.	58 J. ♂	Periph. Durchblutungsstörungen	5500
22.	70 J. ♀	Coronarsklerose	4500
23.	63 J. ♂	Periph. Durchblutungsstörungen	5500
24.	43 J. ♂	Coronarsklerose	3000
25.	47 J. ♀	Adipositas	3500
26.	18 J. ♂	Xanthomatose	3000
27.	77 J. ♀	Adipositas, periph. Durchbl.-st.	6000
28.	40 J. ♀	Adipositas	3500

Tabelle 2 :

Triglyzeridspiegel in mg% unter Xantinol-Nicotinat.
Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag
(Abnahme II) und vier Tage nach Absetzen der Medikation
(Abnahme III).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I	Abnahme II	Abnahme III
		Angaben in mg%		
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	448	133	190
2.	53 J. Diab. mellitus	142	90	122
3.	51 J. Apoplexie	76	112	100
4.	62 J. Depression	219	140	150
5.	72 J. Coronarsklerose	162	97	110
6.	72 J. Diabetes mellitus	83	76	90
7.	53 J. Hypotonie	169	95	99
8.	41 J. Adipositas	167	176	180
9.	67 J. Coronarsklerose	197	140	160
10.	63 J. Cerebralsklerose	188	148	170
11.	49 J. Diab., periph. Durchbl.st.	190	126	112
12.	72 J. Periph. Durchbl.st.	182	162	170
13.	78 J. Diab., Coronarskl.	112	95	100
14.	62 J. Diab. mellitus	168	140	150
15.	49 J. Coronarsklerose	176	86	95
16.	50 J. Adipos.,	160	110	120
17.	77 J. Adipositas, Coronar- sklerose	153	160	170
18.	54 J. Coronarsklerose	119	100	90
19.	51 J. Adip., Diabetes	133	129	97
20.	69 J. Coronarsklerose	190	110	122
21.	58 J. Periph. Durchbl.st.	168	136	120
22.	70 J. Coronarsklerose	219	126	214
23.	63 J. Periph. Durchbl.st.	126	129	119
24.	43 J. Coronarsklerose	140	116	120
25.	47 J. Adipositas	163	133	145
26.	18 J. Xanthomatose	97	90	126
27.	77 J. Adipositas, periph. Durchbl.st.	226	136	126
28.	40 J. Adipositas	132	103	190

Nicotinat gestiegen. Bei zwei Fällen waren keine wesentlichen Änderungen festzustellen. Eine Konzentrationsverminderung bei Abnahme II (nach 21 Tagen) gegenüber Abnahme I (Ausgangswerte) ist bei Gesamtcholesterin zu verzeichnen (Tab. 3); bei zwei differenten Fällen wurde bei Abnahme II ebenfalls eine steigende Tendenz beobachtet. Hier war weiter auffallend, daß die Werte aus Abnahme III gegenüber denen während der Medikation nur unwesentlich geändert schienen, also gegensätzlich dem Verlauf der Triglyceridwerte.

Auffällig war weiter, daß unter Xantinol-Nicotinat-Gabe ausschließlich der Estercholesterinspiegel erniedrigt schien, der Spiegel des unveresterten Cholesterins dagegen nur unwesentlich verändert wurde. (Tab. 4 und 5). So sank von den Ausgangsdurchschnittswerten von 256 mg% bei Abnahme I der Gesamtcholesterinspiegel um durchschnittlich 12% auf 226 mg% bei Abnahme II ab. Nach Absetzen des Xantinol-Nicotinats (Abnahme III) wurde hier noch eine weitere leichte Senkung gegenüber Abnahme II festgestellt.

Es ist hervorzuheben, daß lediglich bei vier Patienten keine wesentliche Senkung bei Abnahme II gegenüber den Ausgangswerten beobachtet wurde.

Hier fanden sich keine Verhaltensabweichungen bei der Gruppe der Diabetiker gegenüber den Werten der Nicht-Diabetiker.

Anhand der Cholesterin- und Triglyceridwerte lassen sich die Fettkonstellationen der einzelnen Patienten einem Hyperlipoproteinämietyp nach F R E D R I C K S O N u. L E V Y (1967) zuordnen; nach diesen Gesichtspunkten ergeben sich 10 pathologische Lipoproteinstmuster, Typ II b = 6, Typ II a = 2, Typ IV = 2, 18 Patienten sind nach diesen Gesichtspunkten als normal einzustufen. (Tab. 6) Prüft man die Wirkung des Xantinol - nicotinat getrennt für beide Gruppen, so zeigt sich, daß nur in der Gruppe der Hyperlipidämien ein signifikanter Abfall von Triglyceriden u. Cholesterin (P 0,01 bzw. 0,05) zu verzeichnen ist (Tab. 7 u. 8). Bei den Patienten mit normalen Fettwerten ließen sich keine Unterschiede der Serumspiegel von Cholesterin und Triglyceriden im Verlauf der Behandlung feststellen, wie man aus den nahezu unveränderten Mittelwerten der drei Behandlungsperioden leicht entnehmen kann (Tab. 9 u. 10). Das Verhalten der Gesamttriglyceride und des Gesamtcholesterins (Mittelwerte u. Standardabweichungen) bei Patienten mit pathologischen und nicht pathologischen Ausgangswerten geben Abbildungen 4 und 5 wieder.

Tabelle 3 :

Gesamtcholesterinspiegel in mg% unter Xantinol-Nicotinat.
Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag
(Abnahme II) und vier Tage nach Absetzen der Medikation
(Abnahme III).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I	Abnahme II	Abnahme III
Angaben in mg%				
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	740	285	225
2.	53 J. Diab. mellitus	222	174	182
3.	51 J. Apoplexie	212	232	235
4.	62 J. Depression	285	310	295
5.	72 J. Coronarsklerose	210	205	200
6.	72 J. Diabetes mell.	215	205	203
7.	53 J. Hypotonie	340	245	255
8.	41 J. Adipositas	250	215	228
9.	67 J. Coronarsklerose	320	185	205
10.	63 J. Cerebralsklerose	215	225	220
11.	49 J. Diab., periph. Durchbl.st.	300	193	185
12.	72 J. Periph. Durchbl.st.	155	255	250
13.	78 J. Diab., Coronarskl.	241	200	210
14.	62 J. Diabetes mell.	194	200	195
15.	49 J. Coronarsklerose	235	180	190
16.	50 J. Adipos., Coronarskl.	215	206	210
17.	77 J. Adipositas, Coronar- sklerose	250	243	263
18.	54 J. Coronarsklerose	192	175	170
19.	51 J. Adip., Diabetes	226	225	230
20.	69 J. Coronarsklerose	470	400	339
21.	58 J. periph. Durchbl.st.	185	135	155
22.	70 J. Coronarsklerose	335	270	320
23.	63 J. Periph. Durchbl.st.	245	226	211
24.	43 J. Coronarsklerose	280	219	220
25.	47 J. Adipositas	255	200	216
26.	18 J. Xanthomatose	120	110	109
27.	77 J. Adipos. periph. Durchbl.st.	223	183	209
28.	40 J. Adipositas	235	199	205

Tabelle 4 :

Spiegel des unveresterten Cholesterin in mg% unter Xantiniol-Nicotinat. Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag (Abnahme II) und vier Tage nach Absetzen der Medikation (Abnahme III).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I	Abnahme II	Abnahme III
Angaben in mg%				
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	170	100	80
2.	53 J. Diab. mellitus	65	50	75
3.	51 J. Apoplexie	65	105	110
4.	62 J. Depression	70	105	85
5.	72 J. Coronarsklerose	45	45	50
6.	72 J. Diabetes mellitus	30	40	35
7.	53 J. Hypotonie	95	45	45
8.	41 J. Adipositas	75	60	50
9.	67 J. Coronarsklerose	70	75	40
10.	63 J. Cerebralsklerose	65	60	60
11.	49 J. Diab, periph. Durchbl. st.	40	46	70
12.	72 J. Periph. Durchbl.st.	40	75	60
13.	78 J. Diab., Coronarskl.	61	62	55
14.	62 J. Diabetes mell.	80	65	50
15.	49 J. Coronarsklerose	55	50	60
16.	50 J. Adipos., Coronarskl.	60	69	63
17.	77 J. Adipositas, Coronar- sklerose	65	93	80
18.	54 J. Coronarsklerose	60	67	73
19.	51 J. Adip., Diabetes	66	80	57
20.	69 J. Coronarsklerose	150	100	83
21.	58 J. Periph.Durchbl.st.	45	50	45
22.	70 J. Coronarsklerose	100	100	140
23.	63 J. Periph.Durchbl.st.	60	69	62
24.	43 J. Coronarsklerose	60	77	63
25.	47 J. Adipositas	80	55	41
26.	18 J. Xanthomatose	50	37	43
27.	77 J. Adipos., periph. Durchbl. st.	60	70	70
28.	40 J. Adipositas	80	75	75

Tabelle 5 :

Die Veränderungen des veresterten Cholesterins in mg% unter Xantanol-Nicotinat. Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag (Abnahme II) und vier Tage nach Absetzen der Medikation (Abnahme III).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I	Abnahme II	Abnahme III
		Angaben in mg%		
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	570	185	145
2.	53 J. Diab. mellitus	157	124	107
3.	51 J. Apoplexie	147	127	125
4.	62 J. Depression	215	295	210
5.	72 J. Coronarsklerose	165	160	165
6.	72 J. Diab. mellitus	185	165	170
7.	53 J. Hypotonie	245	200	210
8.	41 J. Adipositas	175	270	165
9.	67 J. Coronarsklerose	250	160	170
10.	63 J. Cerebralsklerose	150	165	160
11.	49 J. Periph. Durchbl. störungen, Diabetes	260	147	115
12.	72 J. Periph. Durchbl.st.	115	120	115
13.	78 J. Diabetes, Coronarsklerose	180	138	155
14.	62 J. Diabetes mellitus	114	135	145
15.	49 J. Coronarsklerose	180	135	158
16.	50 J. Adipos. Coronarskl.	155	145	157
17.	77 J. Adipos. Coronarskler.	185	150	183
18.	54 J. Coronarsklerose	132	108	97
19.	51 J. Adipos., Diabetes	160	145	173
20.	69 J. Coronarsklerose	320	300	256
21.	58 J. Periph. Durchbl.st.	145	85	110
22.	70 J. Coronarsklerose	235	170	180
23.	63 J. Periph. Durchbl.st.	185	157	159
24.	43 J. Coronarsklerose	220	142	157
25.	47 J. Adipositas	175	145	173
26.	18 J. Xanthomatose	70	73	66
27.	77 J. Adipos. periph. Durchbl.st.	163	113	139
28.	40 J. Adipositas	155	124	130

Tabelle 6:

Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterinen und Triglyceriden sowie Zuordnung zum Lipoproteinmuster nach FREDRICKSON.

Im Vordergrund stehende Diagnose		Chol. Angaben in mg%	Trigl. Angaben in mg%	Typen
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	740	448	II b
2.	53 J. Diab. mellitus	222	142	o.B.
3.	51 J. Apoplexie	212	76	o.B.
4.	62 J. Depression	285	219	II b
5.	72 J. Coronarsklerose	210	162	o.B.
6.	72 J. Diab. mellitus	215	83	o.B.
7.	53 J. Hypotonie	340	169	II a
8.	41 J. Adipositas	250	167	o.B.
9.	67 J. Coronarsklerose	320	197	II b
10.	63 J. Cerebralsklerose	215	188	IV
11.	49 J. Periph. Durchbl.- störungen, Diabetes	300	190	II b
12.	72 J. Periph. Durchbl. st.	155	182	o.B.
13.	78 J. Diabetes, Coronar- sklerose	241	112	o.B.
14.	62 J. Diabetes mellitus	194	168	o.B.
15.	49 J. Coronarsklerose	235	176	o.B.
16.	50 J. Adipos. Coronarskl.	215	160	o.B.
17.	77 J. Adipos. Coronarskl.	250	153	o.B.
18.	54 J. Coronarsklerose	192	119	o.B.
19.	51 J. Adipos., Diabetes	226	133	o.B.
20.	69 J. Coronarsklerose	470	190	II b
21.	58 J. Periph. Durchbl. st.	185	168	o.B.
22.	70 J. Coronarsklerose	355	219	II b
23.	63 J. Periph. Durchbl. st.	245	126	o.B.
24.	43 J. Coronarsklerose	280	140	II a
25.	47 J. Adipositas	255	163	o.B.
26.	18 J. Xanthomatose	120	97	o.B.
27.	77 J. Adipos., periph. Durchbl. st.	223	226	IV
28.	40 J. Adipositas	235	132	o.B.

Tabelle 7:

Triglyceridspiegel in mg% unter X.N. bei Patienten mit pathologischen Ausgangswerten.

Vorbehandlung (Abnahme I), Ca 21 Behandlungstage (Abnahme II) und nach Absetzen der Medikation (Abnahme III)

Im Vordergrund stehende Diagnose		Abnahme		
		I	II	III
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	448	133	190
2.	62 J. Depression	219	140	150
3.	53 J. Hypotonie	169	95	99
4.	67 J. Coronarskl.	197	140	160
5.	63 J. Cerebralsklerose	188	148	170
6.	49 J. Diab., Periph. Durchbl.st.	190	126	112
7.	69 J. Coronarskl.	190	110	122
8.	70 J. Coronarskl.	219	126	214
9.	43 J. Coronarskl.	140	116	120
10.	77 J. Adipos. Periph. Durchbl.st.	226	136	125
$\bar{x} \pm s$		219 $\pm$ 84	127 $\pm$ 16	146 $\pm$ 37

Tabelle 8:

Cholesterinspiegel in mg% unter X.N. bei Patienten mit pathologischen Ausgangswerten.

Vorbehandlung (Abnahme I), Ca 21 Behandlungstage (Abnahme II) und nach Absetzen der Medikation (Abnahme III)

Im Vordergrund stehende Diagnose		Abnahme		
		I	II	III
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	740	285	225
2.	62 J. Depression	285	310	295
3.	53 J. Hypotonie	340	245	255
4.	67 J. Coronarskl.	320	135	205
5.	63 J. Cerebralskl.	215	225	220
6.	49 J. Diab., Periph.Durchblutungsst.	300	193	185
7.	69 J. Coronarskl.	470	400	339
8.	70 J. Coronarskl.	335	270	320
9.	43 J. Coronarskl.	280	219	220
10.	77 J. Adipos., Periph.Durchblutungsst.	213	133	209
$\bar{x} \pm s$		306 $\pm$ 75	251 $\pm$ 62	247 $\pm$ 53

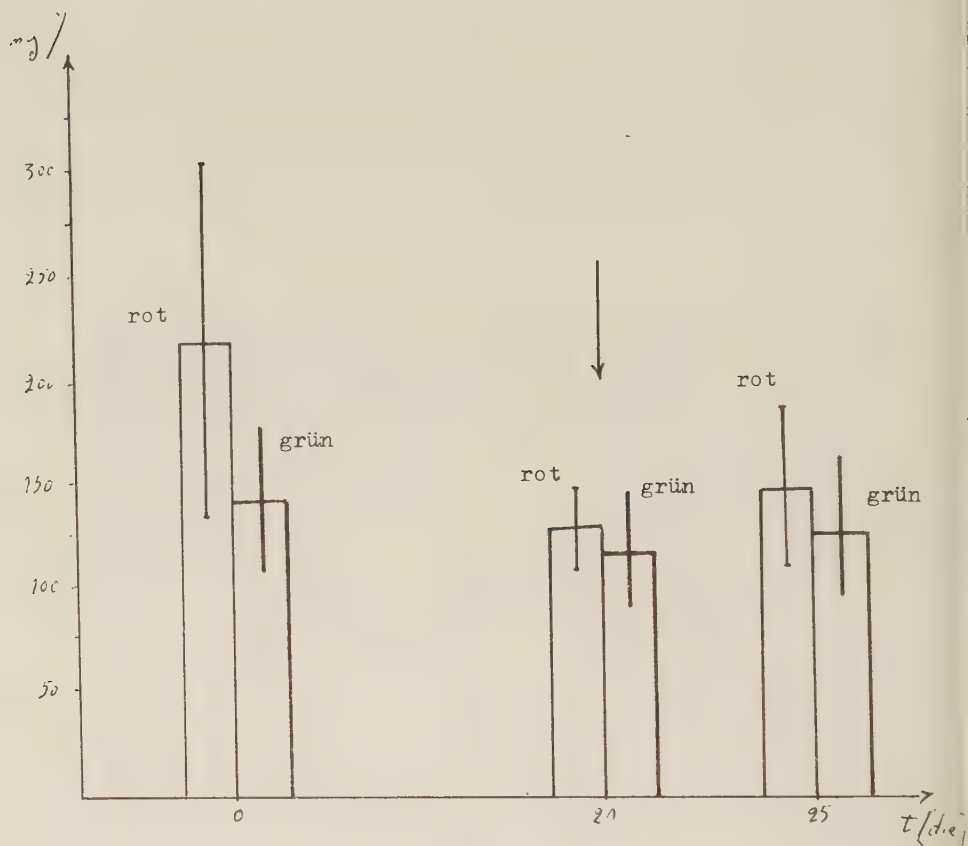


Abb. 4:

Gesamttriglyceridspiegel (Mittelwerte u. Standardabweichungen) in mg% bei Pat. mit pathologischen (rote Säule, n = 10) und nicht pathologischen (grüne Säule, n=18) Ausgangswerten.

↓ : Abgesetzt.

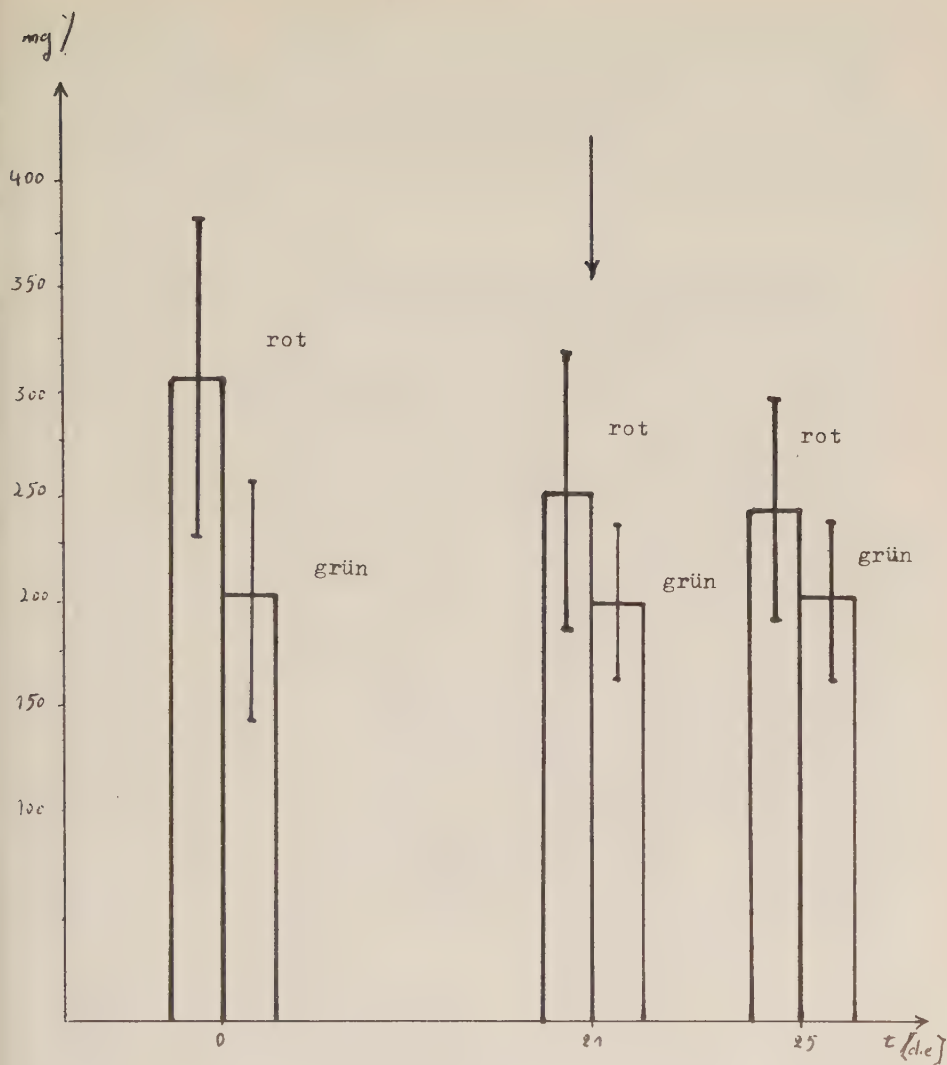


Abb. 5:

Gesamtcholesterinspiegel (Mittelwerte u. Standardabweichungen) in mg% bei Pat. mit pathologischen (rote Säule, n=10) und nicht pathologischen (grüne Säule, n=18) Ausgangswerten.



: Abgesetzt.

Tab. 9:

Triglyceridspiegel in mg/l unter X.N. bei Pat. mit nicht path. Ausgangswerte.

Vorbehandlung (Abnahme I), Ca 21 Behandlungstag (Abnahme II) und nach Absetzen der Medikation (Abnahme III)

im Vor- und während der Behandlung	Abnahme		
	I	II	III
1. 55 J. M. mellitus	142	90	122
2. 51 J. Atheroscl.	76	112	100
3. 72 J. Coronarsklerose	167	97	110
4. 72 J. Diabetes mell.	35	76	10
5. 41 J. Adipositas	167	175	180
6. 72 J. Periph. Durchbl.st.	182	160	170
7. 73 J. Diab., Coronarskl.	112	95	100
8. 62 J. Diabetes mell.	163	140	150
9. 49 J. Coronarsklerose	175	86	95
10. 50 J. Adipos., Coronarskl.	160	110	120
11. 77 J. Diab., Coronarskl.	18	150	170
12. 54 J. Coronarsklerose	149	100	90
13. 51 J. Diab., Diabetes	133	125	97
14. 58 J. Periph. Durchbl.st.	150	136	120
15. 63 J. Periph. Durchbl.st.	136	129	109
16. 47 J. Adipositas	165	135	14
17. 18 J. Xanthomatose	97	90	12
18. 40 J. Adipositas	132	105	110
$\bar{x} \pm s$	140 $\pm$ 32	118 $\pm$ 29	127 $\pm$ 32

Tab. 10:

Cholesterinspiegel in mg% unter X.M. bei Pat. mit
nicht lath. Ausgangswerte.
Vorbehandlung (Abnahme I), Ca 21 Behandlungstag
(Abnahme II) und nach Absetzen der Medikation (Abnahme III)

Im Vordergrund stehende Diagnose		Abnahme		
		I	II	III
1.	53 J. Diab. mellitus	222	174	162
2.	51 J. " Colonie	212	234	205
3.	72 J. Coronarsklerose	210	205	200
4.	72 J. Diabetes mell.	215	205	190
5.	41 J. " Adipositas	250	215	190
6.	72 J. " Erh. Durchbl.st.	155	255	210
7.	70 J. Diab., Coronarskl.	241	200	210
8.	62 J. Diabetes mell.	194	200	185
9.	49 J. Coronarsklerose	235	180	180
10.	50 J. Adipos., Coronarskl.	215	205	210
11.	77 J. " Adipos., Coronarskl.	250	240	210
12.	54 J. Coronarsklerose	192	175	170
13.	54 J. " Diab., Diabetes	215	215	210
14.	53 J. " Erh. Durchbl.st.	185	185	185
15.	63 J. " Erh. Durchbl.st.	240	180	180
16.	47 J. " Adipositas	185	200	210
17.	13 J. " Arteriosklerose	180	110	110
18.	40 J. " Adipositas	215	180	180
$\bar{x} \pm s$		203 $\pm$ 57	199 $\pm$ 36	203 $\pm$ 36

Tabelle 11:

Phosphatid -Veränderungen in mg% unter Xantiniol-Nicotinat.
Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag (Abnahme II)
und vier Tage nach Absetzen der Medikation (Abnahme III).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I	Abnahme II	Abnahme III
1.	63 J. Diab. Coronarskl.	310	371	261
2.	53 J. Diabetes mell.	257	200	265
3.	51 J. Apoplexie	358	310	315
4.	62 J. Depression	300	262	240
5.	72 J. Coronarsklerose	398	210	250
6.	72 J. Diabetes mell.	310	220	233
7.	53 J. Hypotonie	267	205	255
8.	41 J. Adipositas	222	222	230
9.	67 J. Coronarsklerose	267	243	236
10.	63 J. Cerebralsklerose	202	262	250
11.	49 J. Periph. Durchbl. st. Diabetes	350	258	360
12.	72 J. Periph. Durchbl. st.	310	250	282
13.	78 J. Diab. Coronarskl.	241	183	195
14.	62 J. Diabetes mell.	222	220	267
15.	49 J. Coronarsklerose	240	266	250
16.	50 J. Adipos., Coronarskl.	222	291	231
17.	77 J. Adipositas, Coro- narsklerose	336	216	235
18.	54 J. Coronarsklerose	315	290	328
19.	51 J. Adipos., Diabetes	205	218	214
20.	69 J. Coronarsklerose	730	265	267
21.	58 J. Periph. Durchbl. st.	230	231	232
22.	70 J. Coronarsklerose	212	230	249
23.	63 J. Periph. Durchbl. st.	222	214	233
24.	43 J. Coronarsklerose	202	262	247
25.	47 J. Adipositas	177	265	292
26.	18 J. Xanthomatose	218	152	200
27.	77 J. Adipos., periph. Durchbl. st.	256	265	195
28.	40 J. Adipositas	215	185	190

Tabelle 12:

Blutzucker (Nüchternwerte) in mg% unter Xantinol-Nicotinat.
Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag
(Abnahme II) und vier Tage nach Absetzen der Medikation
(Abnahme III).

Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I	Abnahme II	Abnahme III
1. 63 J. Diab., Coronarskl.	131	140	80
2. 53 J. Diab. mellitus	177	198	145
3. 51 J. Apoplexie	114	110	112
4. 62 J. Depression	95	93	113
5. 72 J. Coronarsklerose	93	109	95
6. 72 J. Diabetes mell.	206	106	94
7. 53 J. Hypotonie	117	118	118
8. 41 J. Adipositas	95	105	110
9. 67 J. Coronarsklerose	110	85	84
10. 63 J. Cerebralsklerose	92	95	90
11. 49 J. Diab., periph. Durchbl.st.	160	187	385
12. 72 J. Periph. Durchbl.st.	100	105	100
13. 78 J. Diab., Coronarskl.	100	100	137
14. 62 J. Diabetes mell.	168	139	140
15. 49 J. Coronarsklerose	100	121	130
16. 50 J. Adipos., Coronarskl.	98	93	111
17. 77 J. Adipositas, Coronar- sklerose	179	245	240
18. 54 J. Coronarsklerose	84	105	113
19. 51 J. Adip., Diabetes	84	97	97
20. 69 J. Coronarsklerose	125	121	125
21. 58 J. Periph. Durchbl.st.	84	97	105
22. 70 J. Coronarsklerose	105	112	94
23. 63 J. Periph. Durchbl.st.	95	100	100
24. 43 J. Coronarsklerose	92	108	76
25. 47 J. Adipositas	111	105	120
26. 18 J. Xanthomatose	116	91	100
27. 77 J. Adipositas, periph. Durchbl.st.	152	70	81
28. 40 J. Adipositas	135	125	120

Tab. 11 stellt die Veränderungen von Phosphatiden vor (Abnahme I) und während der Medikation (Abnahme II) und nach Absetzen des Xantinel-Nicotinats dar.

Wie aus Tab. 12 zu entnehmen ist, haben die Blutzuckerspiegel sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern allgemein keine Änderungen gezeigt. Es ist aber bemerkenswert, daß bei zwei adipösen Diabetikern mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen während der Infusionstherapie mit hohen Dosen Xantinel-Nicotinat (6000 mg pro die) eine deutliche Erhöhung und nach Absetzen eine Normalisierung des Blutzuckerspiegels beobachtet wurde.

Tab. 13 zeigt den Blutspiegel von Fibrinogen vor, während und nach Absetzen (Abnahme I, II, III) der Xantinel-Nicotinat-Medikation bei allen Patienten.

Das Gesamtverhalten der Quickwerte bei allen Patienten vor, während und nach Absetzen des Xantinel-Nicotinats (Abnahme I, II, III) gibt die Tab. 14 wieder.

Es ist bemerkenswert, daß bei acht Patienten mit pathologisch niedrigen Ausgangswerten eine Steigerung bzw. Normalisierung der Werte bei Abnahme II gegenüber Abnahme I zu verzeichnen ist; unter diesen acht Patienten befanden sich vier mit Diabetes mellitus. Bei Abnahme III wurden keine weiteren Änderungen festgestellt.

Überraschenderweise ergab sich während der Therapie bei der überwiegenden Zahl der Fälle eine geringe Verminderung der Thrombocytenzahl, die nach Absetzen von Xantinel-Nicotinat (Abnahme III) sogar noch weiter abfiel, wie aus Tab. 15 zu sehen ist.

Eine Konzentrationserhöhung wurde bei den Albuminen im Blutserum festgestellt. (Tab. 16).

Das Verhalten der Alpha-2-Globuline bei allen Patienten gibt die Tab. 17 wieder. Es zeigte sich eine minimale

Abnahme bei der Abnahme II.

Aus Tab. 18 geht hervor, daß sich die Mittelwerte der Beta-Lipoproteide unter Xantinol-Nicotinat-Gabe (Abnahme II) stark vermindert haben.

Die Mittelwerte der Beta-Lipoproteide vor Beginn der Behandlung sind von 603 mg% um durchschnittlich 23,8% auf 459 mg% (Abnahme II) abgesunken. Lediglich bei zwei Fällen ist ein leichter Anstieg während der Behandlung zu registrieren.

Tabelle 13 :

Fibrinogen-Konzentrationsveränderungen in mg% unter Xantinol-Nicotinat. Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag (Abnahme II) und vier Tage nach Absetzen der Medikation (Abnahme III).

Im Vordergrund stehende Diagnosen		Abnahme I Angaben in	Abnahme II mg%	Abnahme III
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	450	355	245
2.	53 J. Diab. mell.	344	346	320
3.	51 J. Apoplexie	265	200	210
4.	62 J. Depression	270	210	205
5.	72 J. Coronarsklerose	400	220	250
6.	72 J. Diabetes mell.	265	260	245
7.	53 J. Hypotonie	265	290	290
8.	41 J. Adipositas	255	285	290
9.	67 J. Coronarsklerose	386	279	224
10.	63 J. Cerebralsklerose	250	300	280
11.	49 J. Diab., periph. Durchbl.st.	280	230	230
12.	72 J. Periph. Durchbl.st.	275	224	236
13.	78 J. Diab., Coronarskl.	282	214	235
14.	62 J. Diabetes mell.	386	356	24
15.	49 J. Coronarsklerose	292	215	22
16.	50 J. Adipos., Coronarskl.	273	261	225
17.	77 J. Adipositas, Coronarsklerose	334	266	190
18.	54 J. Coronarsklerose	272	240	288
19.	51 J. Adip., Diabetes	235	238	212
20.	69 J. Coronarsklerose	302	284	248
21.	58 J. Periph. Durchbl.st.	222	189	176
22.	70 J. Coronarsklerose	390	239	256
23.	63 J. Periph. Durchbl.st.	210	300	266
24.	43 J. Coronarsklerose	240	245	285
25.	47 J. Adipositas	218	279	340
26.	18 J. Xanthomatose	218	198	235
27.	77 J. Adipositas, periph. Durchbl.st.	212	198	235
28.	40 J. Adipositas	232	205	200

Tabelle 14 :

Quickwerte, Angabe in % unter Xantiniol-Nicotinat.
Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag
(Abnahme II) und vier Tage nach Absetzen der Medikation
(Abnahme III).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I	Abnahme II Angaben in %	Abnahme III
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	79	87	90
2.	53 J. Diab. mellitus	100	79	90
3.	51 J. Apoplexie	60	100	87
4.	62 J. Depression	40	64	61
5.	72 J. Coronarsklerose	100	62	65
6.	72 J. Diabetes mell.	88	88	95
7.	53 J. Hypotonie	100	100	100
8.	41 J. Adipositas	100	88	87
9.	67 J. Coronarsklerose	100	100	88
10.	63 J. Cerebralsklerose	87	77	90
11.	49 J. Diab., periph. Durchbl.st.	56	100	100
12.	72 J. Periph. Durchbl.st.	98	100	100
13.	78 J. Diab., Coronarskl.	88	90	95
14.	62 J. Diabetes mell.	70	90	100
15.	49 J. Coronarsklerose	100	100	100
16.	50 J. Adipos., Coronarskl.	100	100	100
17.	77 J. Adipos., Coronar- sklerose	100	100	100
18.	54 J. Coronarsklerose	61	100	100
19.	51 J. Adip., Diabetes	100	100	100
20.	69 J. Coronarsklerose	100	100	100
21.	58 J. Periph. Durchbl.st.	100	100	100
22.	70 J. Coronarsklerose	100	100	100
23.	63 J. Periph. Durchbl.st.	68	88	82
24.	43 J. Coronarsklerose	78	100	100
25.	47 J. Adipositas	100	90	100
26.	18 J. Xanthomatose	100	72	88
27.	77 J. Adipos., periph. Durchbl.st.	88	88	64
28.	40 J. Adipositas	100	100	100

Tabelle 15:

Thrombocytenzahl-Veränderungen unter Xantinel-Nicotinat.
Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag
(Abnahme II) und vier Tage nach Absetzen der Medikation
(Abnahme III).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I Angaben 1000/mm ³	Abnahme II	Abnahme III
1.	63 J. Diab., Coronarskler.	100	132	115
2.	53 J. Diab. mell.	107	203	106
3.	51 J. Apoplexie	115	128	157
4.	62 J. Depression	112	122	136
5.	72 J. Coronarsklerose	168	97	100
6.	72 J. Diabetes mell.	194	168	170
7.	53 J. Hypotonie	229	233	230
8.	41 J. Adipositas	207	155	159
9.	67 J. Coronarsklerose	126	110	143
10.	63 J. Cerebralsklerose	162	158	150
11.	49 J. Diab., periph. Durchbl.störungen	136	196	180
12.	72 J. Periph. Durchbl.st.	127	164	160
13.	78 J. Diab., Coronarskl.	205	180	165
14.	62 J. Diabetes mell.	153	105	100
15.	49 J. Coronarsklerose	164	145	140
16.	50 J. Adipos., Coronarskl.	162	149	130
17.	77 J. Adipositas, Coronar- sklerose	130	195	87
18.	54 J. Coronarsklerose	253	185	148
19.	51 J. Adip., Diabetes	128	98	88
20.	69 J. Coronarsklerose	105	103	105
21.	58 J. Periph. Durchbl.st.	127	164	121
22.	70 J. Coronarsklerose	143	107	108
23.	63 J. Periph. Durchbl.st.	115	67	60
24.	43 J. Coronarsklerose	136	98	95
25.	47 J. Adipositas	130	102	145
26.	18 J. Xanthomatose	180	110	99
27.	77 J. Adipositas, periph. Durchbl.st.	108	69	89
28.	40 J. Adipositas	195	170	163

Als ein bislang unbekanntes Phänomen muß unter den Untersuchungsergebnissen eine Steigerung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) während der Behandlung mit Xantinol-Nicotinat (Abnahme II) angesehen werden (Tab. 19). Bereits klinisch war uns dieses Phänomen zu einem früheren Zeitpunkt aufgefallen. Eine statistische Erhebung anhand von Krankenblättern aus den Jahren 1969 - 1971 ergab, daß bei 203 Patienten unter K. N.-Behandlung in 77,8% der Fälle eine BSG-Erhöhung eintrat, während bei 3,5% die BSG unverändert blieb und bei 18,5% eine Reduzierung einer zuvor leicht erhöhten BSG zu verzeichnen war.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung stiegen die BSG-Mittelwerte von 10/24 mm n. W. vor Behandlung um durchschnittlich 110% auf 22/44 mm n. W. während der Behandlung an und nach Absetzen der Medikation sanken sie auf 14/21 mm n. W. ab, wobei die Standardabweichungen bei Abnahme I (8/16), Abnahme II (17/27) und Abnahme III (12/21) zu berücksichtigen sind (Abbildung 6).

Wie Abbildung 7 und 8 zeigen, sind zwischen männlichen und weiblichen Patienten keine unterschiedlichen Verläufe festzustellen. Die Mittelwerte bei männlichen Patienten (n. = 10) vor der Behandlung 9/19, während der Behandlung 16/34 und nach der Behandlung 17/27, während die Standardabweichungen bei Abnahme I (7/17), Abnahme II (17/28) und bei Abnahme III (10/24) betragen. Die Mittelwerte bei weiblichen Patienten (n. = 18) vor der Behandlung 13/28, während der Behandlung 24/45 und nach der

Behandlung 16/34. Hier betragen die Standardabweichungen bei Abnahme I (8/15), bei Abnahme II (17/6) und bei Abnahme III (11/20).

Nur bei fünf Patienten war eine geringgradig reduzierte Tendenz bei Abnahme II gegenüber Abnahme I zu verifizieren. Nach Absetzen der Medikation hielten die BSG-Beschleunigungen nur in einigen Fällen noch weiterhin an.

Um allerdings diese einfachste und gebräuchlichste, aber auch stör anfällige Blutuntersuchung, die in ihrer Natur nichts anderes ist als eine Plasmlabilitätsreaktion, als wissenschaftlich brauchbaren Parameter verwenden zu können, bedarf es der absoluten Vermeidung möglicher Fehlerquellen, von denen hier die folgenden genannt werden sollen:

1) Klinischer Ausschluß nicht nur von Krankheiten, die bekanntermaßen ohnehin mit einer BSG-Erhöhung einhergehen, sondern auch von Pharmaka, von denen eine Beeinflussung der BSG bekannt ist; z. B. können Glucocorticoide eine Hemmung und Thiosemikarbazon, Salizylate sowie durch Änderung der Blutviskosität auch Dextran eine Beschleunigung der Reaktion bewirken.

2) Klinischer Ausschluß von Patienten, bei denen infolge zu starker Erythrocytenballungen "Schleiersenkungen" auftreten; derartige Schleiersenkungen können bei Vorhandensein von Wärme- oder Kälteagglutinen sowie in der Reticulozyten-

krise einer behandelten perniziösen Anaemie auftreten.

3) Verwendung nur geeichter BSG-Röhrchen, z. B. tritt bei zu geringer lichter Weite anfangs eine Verzögerung, später eine Beschleunigung der Erythrocyten-Sedimentation ein.

4) Verwendung von Einmalspritzen und hoher Reinheitsgrad ~~der~~ Westergren-Röhrchen; Beachtung der Menge und Konzentration der Zitratlösung (eine größere Zitratmenge hemmt, eine kleinere beschleunigt die Reaktion; keine alten Zitratlösungen verwenden!) und der Menge des Blutes; ausreichende Durchmischung des Spritzeninhaltes durch leichtes Schwenken; Auffüllung der genau vertikal stehenden Röhrchen von unten her über einen Spezial-Spritzenansatz unter Vermeidung von Luftblasen; genaue Auffüllung (zu kurze Blutsäulen liefern fälschlich niedrigere BSG-Werte) und genaue Beachtung der Ablesezeiten; Beachtung auch der Temperaturverhältnisse, da z. B. höhere Temperaturen die Sedimentation beschleunigen.

Tabelle 16:

Albumin-Konzentrationsveränderungen in % unter Xantinol-Nicotinat. Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag (Abnahme II).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen		Abnahme I Angaben in %	Abnahme II
1.	63 J.	Diab., Coronarskl.	43	47
2.	53 J.	Diab. mellitus	51	63
3.	51 J.	Apoplexie	47	58
4.	62 J.	Depression	39	50
5.	72 J.	Coronarsklerose	39	52
6.	72 J.	Diabetes mellitus	61	59
7.	53 J.	Hypotonie	53	49
8.	41 J.	Adipositas	57	64
9.	67 J.	Coronarsklerose	57	67
10.	63 J.	Cerebralsklerose	58	70
11.	49 J.	Diab., periph. Durchbl.störungen	60	72
12.	72 J.	Periph. Durchbl.st.	51	60
13.	78 J.	Diab., Coronarsklerose	61	65
14.	62 J.	Diabetes mellitus	53	62
15.	49 J.	Coronarsklerose	50	64
16.	50 J.	Adipos., Coronarsklerose	51	54
17.	77 J.	Adipositas, Coronarsklerose	69	47
18.	54 J.	Coronarsklerose	50	56
19.	51 J.	Adipos., Diabetes	41	54
20.	69 J.	Coronarsklerose	59	68
21.	58 J.	Periph. Durchbl.st.	58	53
22.	70 J.	Coronarsklerose	51	60
23.	63 J.	Periph. Durchbl.st.	61	60
24.	43 J.	Coronarsklerose	41	54
25.	47 J.	Adipositas	66	64
26.	18 J.	Xanthomatose	48	63
27.	77 J.	Adipositas, periph. Durchblutungsstörungen	49	57
28.	40 J.	Adipositas		

Tabelle 17 :

Alpha-2-Globulin-Konzentrationsveränderungen in % unter Xantinol-Nicotinat. Vorbehandlung (Abnahme I, ca 21. Behandlungstag (Abnahme II).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I	Abnahme II
		Angaben in %	
1.	63 J. Diab., Coronarsklerose	19	10
2.	53 J. Diab. mellitus	12	12
3.	51 J. Apoplexie	16	11
4.	62 J. Depression	17	15
5.	72 J. Coronarsklerose	10	11
6.	62 J. Diabetes mell.	12	11
7.	53 J. Hypotonie	10	12
8.	41 J. Adipositas	12	9
9.	67 J. Coronarsklerose	14	10
10.	63 J. Cerebralsklerose	13	8
11.	49 J. Diab., periph. Durchblutungsstörungen	11	9
12.	72 J. Periph. Durchbl.st.	13	10
13.	78 J. Diab. Coronarsklerose	11	9
14.	62 J. Diabetes mellitus	10	8
15.	49 J. Coronarsklerose	13	9
16.	50 J. Adipos., Coronarskl.	14	11
17.	77 J. Adipositas, Coronarsklerose	12	12
18.	54 J. Coronarsklerose	10	8
19.	51 J. Adip., Diabetes	10	13
20.	69 J. Coronarsklerose	8	8
21.	58 J. Periph. Durchbl.st.	12	7
22.	70 J. Coronarsklerose	10	13
23.	63 J. Periph. Durchbl.st.	15	10
24.	43 J. Coronarsklerose	13	9
25.	47 J. Adipositas	11	10
26.	18 J. Xanthomatose	12	10
27.	77 J. Adipositas, periph. Durchbl.störungen	9	11
28.	40 J. Adipositas	10	9

Tabelle 18:

Beta-Lipoproteidspiegel in mg% unter Xantinol-Nicotinat. Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag (Abnahme II) und vier Tage nach Absetzen der Medikation (Abnahme III).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I Angaben in mg%	Abnahme II	Abnahme III
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	1350	560	560
2.	53 J. Diab. mellitus	450	405	520
3.	51 J. Apoplexie	605	580	600
4.	62 J. Depression	600	560	590
5.	72 J. Coronarsklerose	470	300	375
6.	72 J. Diabetes mell.	570	365	380
7.	53 J. Hypotonie	585	550	545
8.	41 J. Adipositas	590	565	550
9.	67 J. Coronarsklerose	560	370	410
10.	63 J. Cerebralsklerose	560	540	570
11.	49 J. Diab., periph. Durchbl.st.	590	435	400
12.	72 J. Periph. Durchbl.st.	480	245	250
13.	78 J. Diab., Coronarskl.	440	350	360
14.	62 J. Diabetes mell.	430	480	475
15.	49 J. Coronarsklerose	500	320	348
16.	50 J. Adipos., Coronarskl.	395	340	42
17.	77 J. Adipositas, Coronarsklerose	515	440	470
18.	54 J. Coronarsklerose	420	300	360
19.	51 J. Adip., Diabetes	366	450	400
20.	69 J. Coronarsklerose	1940	1400	940
21.	58 J. Periph. Durchbl.st.	550	280	370
22.	70 J. Coronarsklerose	540	720	750
23.	63 J. Periph. Durchbl.st.	510	350	219
24.	42 J. Coronarsklerose	562	430	500
25.	47 J. Adipositas	580	405	450
26.	18 J. Xanthomatose	230	210	190
27.	77 J. Adipos., periph. Durchbl.st.	480	280	300
28.	40 J. Adipositas	380	253	272

Tabelle 19 :

BSG-Veränderungen unter Xantinol-Nicotinat.

Vorbehandlung (Abnahme I), ca. 21. Behandlungstag
(Abnahme II) und vier Tage nach Absetzen der Medikation
(Abnahme III).

	Im Vordergrund stehende Diagnosen	Abnahme I	Abnahme II	Abnahme III
1.	63 J. Diab., Coronarskl.	11/19	18/37	17/33
2.	53 J. Diab.mellitus	7/14	10/25	9/23
3.	51 J. Apoplexie	13/35	10/18	8/37
4.	62 J. Depression	30/52	58/94	25/33
5.	72 J. Coronarsklerose	3/ 6	12/22	7/18
6.	72 J. Diabetes mell.	12/25	21/32	15/28
7.	53 J. Hypotonie	33/56	35/62	30/53
8.	41 J. Adipositas	4/15	7/26	6/12
9.	67 J. Coronarsklerose	11/30	13/20	7/18
10.	63 J. Cerebralsklerose	11/32	17/39	13/43
11.	49 J. Diab., periph. Durchbl.st.	5/15	22/49	12/33
12.	72 J. Periph.Durchbl.st.	2/4	55/96	12/29
13.	78 J. Diab., Coronarskl.	15/36	40/80	36/70
14.	62 J. Diabetes mellitus	12/34	25/44	12/27
15.	49 J. Coronarsklerose	6/18	8/22	8/22
16.	50 J. Adipos., Coronarskl.	6/13	7/22	5/11
17.	77 J. Adipos., Coronar- sklerose	6/13	8/22	7/30
18.	54 J. Coronarsklerose	8/18	11/25	10/29
19.	51 J. Adip., Diabetes	8/11	8/23	5/11
20.	69 J. Coronarsklerose	8/22	21/51	14/33
21.	58 J. Periph.Durchbl.st.	4/11	43/60	46/87
22.	70 J. Coronarsklerose	26/58	70/109	47/84
23.	63 J. Periph.Durchbl.st.	29/59	27/56	12/25
24.	43 J. Coronarsklerose	2/7	3/4	1/3
25.	47 J. Adipositas	18/38	23/35	23/53
26.	18 J. Xanthomatose	9/5	2/4	1/3
27.	77 J. Adipositas, periph. Durchbl.st.	22/38	21/35	6/21
28.	40 J. Adipositas	12/28	27/60	18/36

Abbildung 6: BSG-Veränderungen (Mittelwerte und Standardabweichungen) unter X. N. bei allen Patienten.

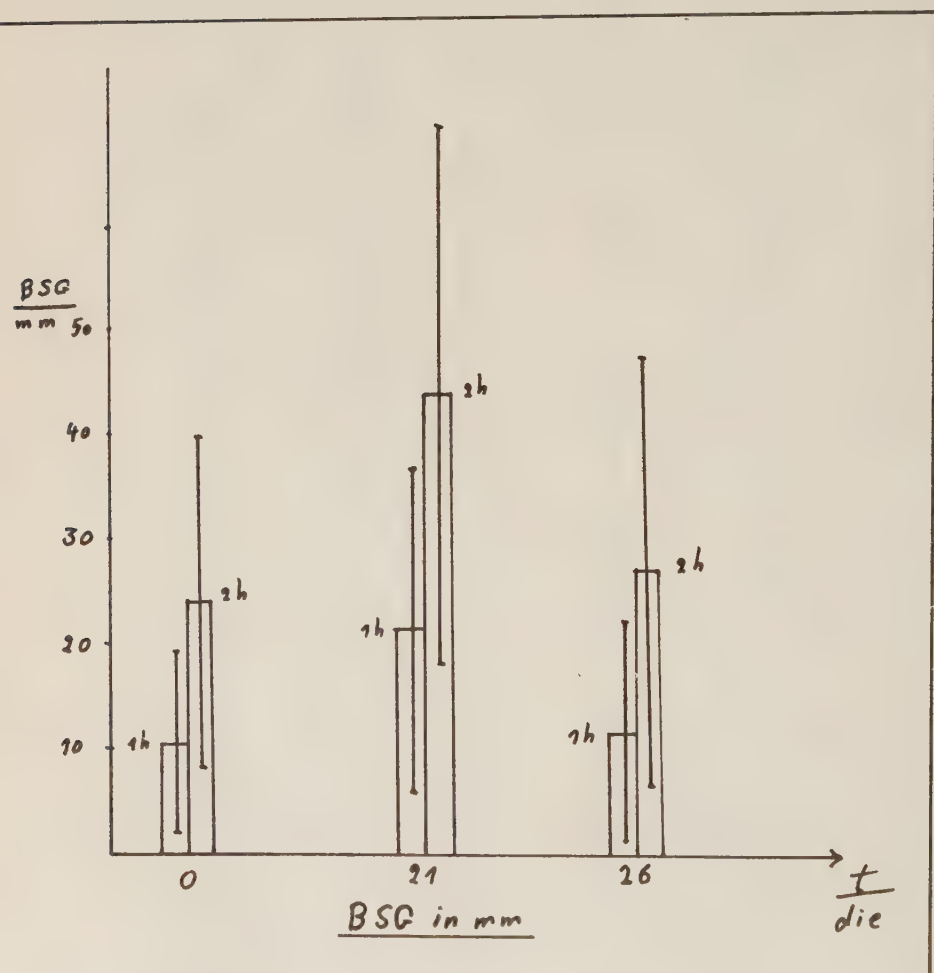


Abbildung 7: BSG-Veränderungen (Mittelwerte und Standardabweichungen) unter X. N. bei männlichen Patienten

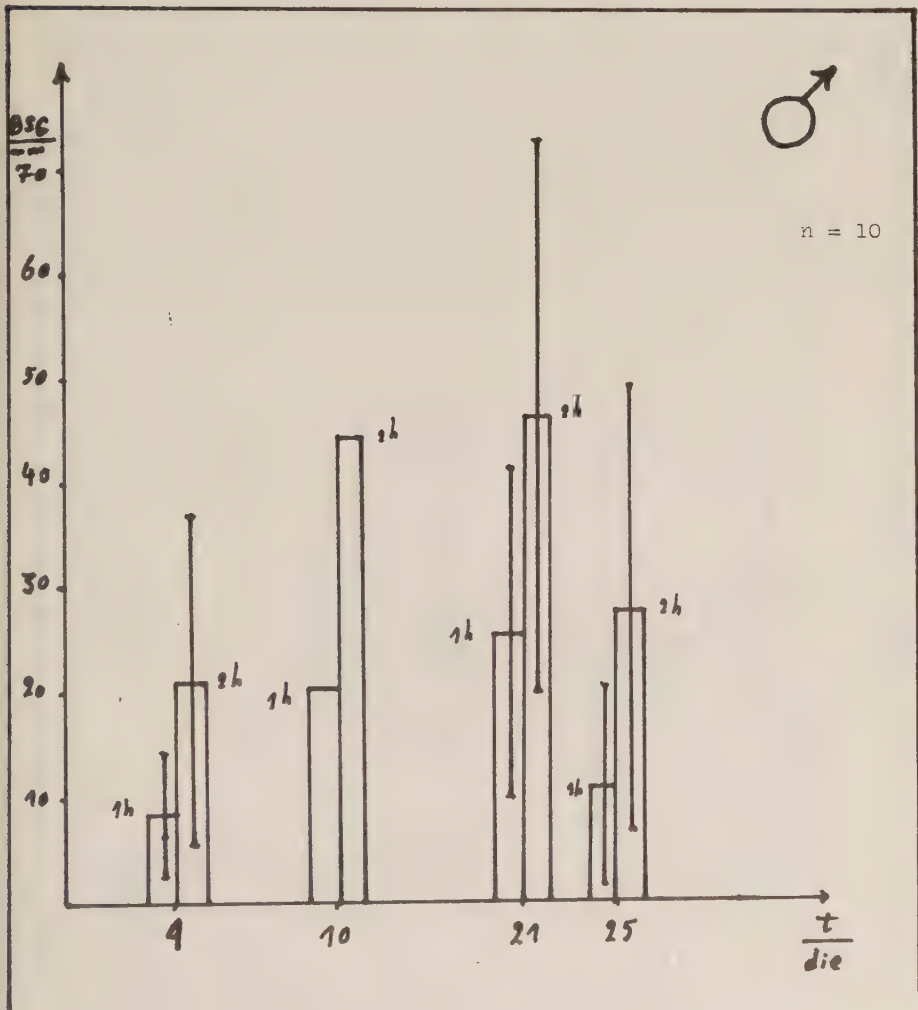
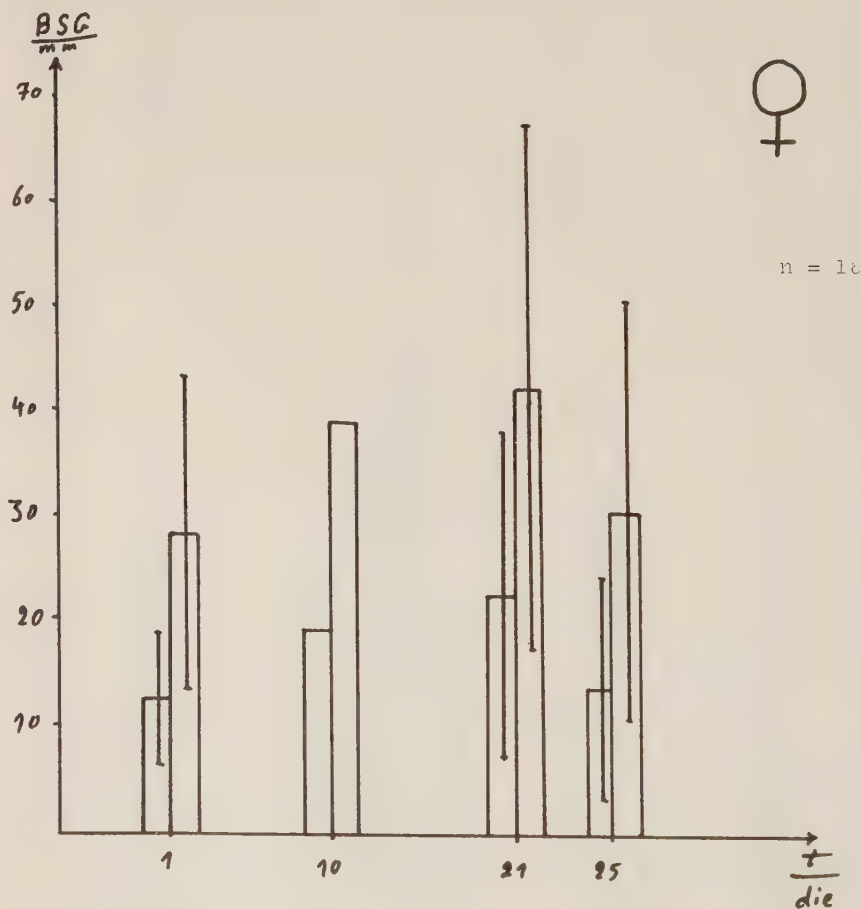


Abbildung 8: BSG-Veränderungen (Mittelwerte und Standardabweichungen bei weiblichen Patienten



D i s k u s s i o n

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß bei Patienten mit pathologischen Blutfettfraktionen nach Anwendung von Xantinol-Nicotinat in der Regel mit einer Senkung dieser Werte zu rechnen ist. Die signifikante Senkung der Triglyceride im Serum bei Patienten mit pathologischen Ausgangswerten nach Verabreichung von Nikotinsäure ließen auf eine Hemmung der Lipolyse schließen. (C A R L S O N und O S T M A N 1966, B J Ö R N - T O R P 1965).

Da eine Reihe von Substanzen verschiedenster chemischer Strukturen imstande ist, diesen Effekt auszulösen, kann man aus dieser Tatsache schließen, daß der Mechanismus, der zur Lipolyse führt, hierbei unterschiedlich sein muß.

Bezüglich der Nikotinsäure konnte C A R L S O N 1962 zeigen, daß diese Substanz, sowohl eine durch Hormone (Noradrenalin, A C T H) als auch durch Theophyllin induzierte Lipolyse zu hemmen vermag. Ganz allgemein ist für das Ausmaß der Lipolyse der Aktivitätszustand der Triglyceridlipase, die in einer aktiven und inaktiven Form vorliegt, von Bedeutung. Die Überführung vom inaktiven in den aktiven Zustand erfolgt durch zyklisches Adenosinmonophosphat (3', 5' - AMP), welches seinerseits z. B. bei Applikation von Adrenalin durch eine Stimulierung der Adenylcyclase vermehrt gebildet wird.

Andererseits kann man durch die Verabreichung von Theophyllin eine Hemmung der Phosphodiesterase hervor-

rufen, wodurch der weitere Abbau des fortlaufend gebildeten 3', 5' - AMP ausbleibt. In beiden Fällen kommt es zu einer Anhäufung von zyklischen 3' , 5' - AMP.

Substanzen, die die Lipolyse beeinflussen, müssen zwangsläufig in die aufgezeigte Regulation eingreifen, wodurch sie gleichzeitig hinsichtlich ihrer pharmokodynamischen Eigenschaften differenziert werden können. So weiß man aus den Untersuchungen von W E S T E R M A N N 1967, daß die Alpha-Sympathikolytika im Gegensatz zu den Beta-Sympatholytika nicht die Bildung, sondern die Wirkung des entstandenen 3' , 5' - AMP verhindern.

Der senkende Effekt der Nikotinsäure auf Triglyceride im Serum konnte sowohl auf die oben erwähnte Lipolysehemmung als auch auf die Beschleunigung des Fett-Transportes zurückgeführt werden. Bei der Erklärung der N.S. - Wirkung auf den Fettransport im Blut nach Untersuchungen von Z E L L E R, S C H Ö N und G R I M M (1964) müßte es sich um eine rasch ablaufende Stimulierung der Fettaufnahme handeln, denn der Abfall der $\text{Jod} - 131$ - Fettaktivität im Plasma setzt unmittelbar nach N.S. - Gabe ein.

Wahrscheinlich dürfte die Beschleunigung des Fett-Transportes auf eine Änderung der Durchblutungsgröße in den verschiedenen Organen zurückzuführen sein oder zumindest unmittelbar mit ihr zusammenhängen.

Der beobachtete Rückgang der Serumlipide bei langdauernder Verabreichung von Xantinol-Nicotinat steht im unmittelbaren Zusammenhang mit den von uns beobachteten Stoffwechseleränderungen. Durch die Hemmung der Lipolyse und damit der Senkung der freien Fettsäuren und freien Glycerins nach Applikation von X. N. erfolgt ein vermindelter Zufluß dieser Metaboliten in der Leber und damit eine Einschränkung der Resynthese der Triglyceride. In der weiteren Folge wird der Ausstrom von Lipoproteiden aus der Leber herabgesetzt, und damit nehmen schließlich die neutralen Fettkonzentrationen im Blut ab.

Die Analyse der Bluteiweißfraktionen während der Applikation von X.N. durch die Elektrophorese im Serum ließ eine Konzentrationssenkung der Beta-Lipoproteide hervortreten. Vergleicht man den Verlauf der Triglyceridspiegel, dann findet sich ein ähnliches Bild wie bei den Beta-Lipoproteiden. So fanden auch S C H E U R I E N (1951) und D E M A N E T (1959) bei Patienten mit schwerem Diabetes mellitus eine erhebliche Alpha-2-Globulinvermehrung; mittels Lipoproteid-Elektrophorese wurden bei Diabetikern relativ vermehrte Beta-Lipoproteidwerte gefunden (B A K E R 1955, B L O C H 1954, E J A R Q U E 1959). Überblickt man die einzelnen Befunde der Elektrophorese, so ist eine eindeutige Abnahme aller Gamma-Globulinfraktionen und eine Erhöhung der Albumine festzustellen. Dieser Befund spricht gegen eine Heparinfreisetzung nach Xantinol-Nicotinat, wonach bei einer Verringerung der Beta-Lipoproteide mit einer äquivalenten Zunahme der Alpha-Lipoproteide zu rechnen ist. (L E V Y 1966).

Eine Änderung der Glukose-Utilisation war in vorliegenden Untersuchungen auch bei längerer Applikation von N. N. nicht zu beobachten. Lediglich bei zwei adipösen Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen bei hohen intravenösen Dosen Xantinol-Nicotinat (6000 mg/die) wurde eine passagere Erhöhung des Blutzuckers festgestellt. Hierzu kann angenommen werden, daß einerseits wegen eines Gegenregulationsmechanismus im Körper eine überschießende Produktion freier Fettsäuren eintritt und damit ein erhöhtes peripheres Angebot zu einer ungünstigen Beeinflussung der Kohlehydratutilisation und Insulinempfindlichkeit am Muskelgewebe führt, da eine vermehrte Verfügbarkeit von Fettsäuren oder Ketonkörper die Glukoseaufnahme im Muskel hemmt (R A N D L E und Mitarbeiter 1970). Andererseits wird durch die langanhaltende periphere Gefäßdilatation und das vermehrte Glukoseangebot der Insulinverbrauch größer.

Zur Erklärung der gegenseitigen Beeinflussung des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels muß auch die durch N. S. gehemmte Insulinausschüttung, wie sie von L A M M E R S et al. 1950 angenommen wurde, diskutiert werden. Dem widerspricht, daß bei Gesunden nach alleiniger Gabe von Nikotinylnikotin keine Senkung des immunologisch meßbaren Insulins, sondern eine Erhöhung der Nüchternwerte eingetreten ist (L E I N W E B E R , S C H M I T , B E C K E R und B Ö H L E 1969).

Besonders deutlich konnte die Wirkung des Xantinol-Nicotinats auf Cholesterin beobachtet werden. Die Senkung des Cholesterins durch Niko-

tinsäure kann einerseits auf die Regulation der Cholesterinsynthese zurückgeführt werden; demnach wird durch diese Medikation die Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD = DPN)=Synthese angeregt und dadurch zu vermehrter Bildung von DPNH_2 geführt. Infolgedessen wird Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADPH = TPNH) der Cholesterin-Synthese entzogen. (BERGER, KRAMMER, SCHMIDT 1962). Andererseits konnte durch Dilatation der Endarteriolen und Kapillaren und dank der dadurch verbesserten oxydativen Stoffwechsellage eine vermehrte Gallenproduktion bedingt sein, da bei Regulation des Plasmacholesterinspiegels nach FRIEDMAN (1952) die Gallensäuren im Serum eine bedeutende Rolle spielt. Wie die Autoren zeigen konnten, führt die Unterbindung des Hauptgallenganges bei Ratten zu einer schnellen Zunahme des Blutcholesteringehaltes. FREDRICKSON, LOUP, HINKELMAN, SCHNEIDER und FRANTZ (1954) konnten auch zeigen, daß dieser Effekt auf einer starken Zunahme der Cholesterinsynthese in der Leber beruht.

Eine eindeutige Verkürzung der Gerinnungszeit wurde von WALDRON (1952) und FULLETON (1953) nach fettreicher Kost in auf dem Höhepunkt der postresorptiven Lipämie gewonnenem Blut festgestellt. Diese Beobachtungen wurden später von einer Reihe von Autoren (O'BRIEN 1955, MUSTARD 1957, MERSEY 1957, BUZINA 1965) bestätigt. So fanden auch LASCH und SCHIMPF 1956 nach Fettbelastung eine Zunahme der Prothrombinkonzentration und des Faktor VII ebenso wie der Thromboplastinaktivität.

Wie die Tierversuche von C A M P A N A C C I , M A G N A N I und C O C C H E R T 1963 zeigten, führt Cholesterinfütterung ebenfalls zu Hyperfibrinogenämie und Hyper-Koagulämie, während die fibrinolytische Aktivität abnimmt. Demnach muß angenommen werden, daß die Medikamente, die eine antihyperlipämische Wirkung zeigen, gleichzeitig eine Verminderung der Gerinnbarkeit bedingen. In diesem Sinne wirkt X. N. über die fettspiegelsenkende Wirkung auf die Blutgerinnung ein. Eine Verminderung der Thrombocytenzahl, die durch langdauernde Behandlung mit X. N. bei uns beobachtet wurde, ist hierunter ebenfalls einzuordnen.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigte während der Behandlung mit X.N. einen Anstieg beider Werte. Damit wurde unsere frühere klinische Beobachtung bestätigt.

Die im Plasma suspendierten Erythrocyten haben ein höheres spezifisches Gewicht als Plasma und sinken dennoch in einer Blutsäule nur langsam ab. Denn sie besitzen eine deutliche negative Ladung und wandern demgemäß im elektrischen Potentialgefälle zur Anode. Die gleichnamigen Erythrocytenladung verhindern eine Aggregation und bedingen die Stabilität der Suspension. An der Grenzfläche von Erythrocyt zu Plasma besteht eine elektrische Doppelschicht (sogen. Helmholtz'sche Doppelschicht), bei der sich die positiven beweglichen Plasmateilchen gegenüber den negativen, an der Erythrocytenmembran haftenden Ladungen anordnen. Änderungen im gegenseitigen Verhältnis der Ladungsträger müssen demnach zu einer Verschiebung dieser Elektrostabilität und damit zu einer Steigerung oder Hemmung der Erythrocytensedimentation führen. Werden z. B. vermehrt

Globuline an der Erythrocytenmembran adsorbiert, so ist die Ladungsdichte geringer als bei größerem Albuminanteil. Globuline haben überdies ein höheres Molekulargewicht und weniger kettenförmige Moleküle als Albumine. Aus diesen Gegebenheiten resultiert, daß bei einem gesteigerten Globulinanteil die gegenseitige Behinderung der Erythrocyten bei der Sedimentation herabgesetzt wird.

Aber nicht nur die Eiweißfraktionen und mineralischen Salze des Plasmas beeinflussen die Elektrostabilität, auch ungesättigte Fettsäuren können die Aggregationsbereitschaft der Erythrocyten erhöhen (REIN und SCHNEIDER, 1964).

Die unter Nicotinsäure-Anwendung eintretenden Veränderungen des Cholesterinspiegels müssen eine indirekte Wirkung auf die Erythrocyten ausüben. Während die Cholesterinkonzentration im Blutserum schon physiologischerweise starken Schwankungen unterliegt, ist der Cholesteringehalt der Erythrocyten, und zwar der gesunden wie auch der kranken, dagegen weitgehend konstant (BOYD 1934, RUBIN 1939). Der von Inhalt befreite Erythrocyt besteht chemisch fast ganz aus Protein- und Lipoidmaterial. Die Lipid- oder Lipoproteidkonzentration ist im Oberflächenbereich der Erythrocyten am größten (HAGERMAN 1951). Vom gesamten Lipidgehalt eines Erythrocyten entfallen über 90% auf die Zellmembran. Nach dem Verhalten der Erythrocyten in der Elektrophorese scheint die äußere Schicht einen mit Cholesterinmolekülen stabilisierten Phosphatidfilm darzustellen. Nach Untersuchungen von HAGERMAN (1951)

findet in vitro ein lebhafter Austausch zwischen dem freien Plasmacholesterin und dem Erythrocytencholesterin statt. Dieser Befund wurde durch H A G E R M A N und G O U L D im gleichen Jahr nochmals bestätigt.

Theoretisch hätte man erwarten müssen, daß unter den weiteren hier aufgefundenen Veränderungen gewisser Parameter, nämlich insonderheit des Anstiegs der mittleren Albuminwerte von 53 auf 59,6 rel.%, des Abfalls der Alpha-2-Globuline von 13 auf 10 rel.% und der Beta-Lipoproteide eine Hemmung der Erythrocytensedimentation eingetreten wäre. Damit scheidet eine Alteration der Eiweißfraktionen des Plasmas als Ursache der aufgefundenen BSG-Erhöhung mit Sicherheit aus.

Da bereits bekannt ist, daß zwischen der Höhe des Blutzuckers sowie des Blutgehaltes an O_2 , CO_2 , P und Ca einerseits und der Höhe der BSG andererseits kein Zusammenhang besteht, wurde auf die Erfassung dieser Parameter bewußt verzichtet.

Möglicherweise ist also auf Grund der oben ausgeführten physiologisch-chemischen Gegebenheiten die eigentliche Ursache der BSG-Beschleunigung unter X. N.-Therapie in der Depression pathologischer Serumlipidwerte zu sehen.

Gemäß unseren bisherigen Kenntnissen vom Aufbau der Erythrocyten-Membran könnte angenommen werden, daß das Cholesterin für die Permeabilität der Erythrocyten-Membran besondere Bedeutung besitzt; denn Cholesterin erhöht die Packungsdichte von Fettsäureketten in künstlichen Lipid-Filmen (D E M E L et al 1972). Wird unter geeigneten Inkubationsproze-

duren an intakten Erythrocyten in vitro der Cholesteringehalt der Membranen vermindert, so ergibt sich jedoch, daß anschließend die Permeabilität für Anionen und Nicht-Elektrolyte nicht gesteigert werden kann (D E U T I C K E 1970). Dagegen besteht hinsichtlich der Beziehung zwischen Fettsäurespektrum und Permeabilität Übereinstimmung mit künstlichen Membranen; danach würden die Fettsäuren der Phospholipide in der Membran sehr wohl die Anionenpermeabilität und den Transfer von Nicht-Elektrolyten beeinflussen und damit in Beziehung zur Diffusionsbarriere für Anionen stehen (D E U T I C K E 1970). Die wichtigste Schlußfolgerung hieraus ist, daß möglicherweise unter der K. N.-Therapie durch Beeinflussung der Phospholipide in der Erythrocytenmembran gegenwärtig noch nicht erfaßbare Transfermechanismen in Gang gesetzt werden, durch die sich das Potentialgefälle zwischen intra- und extrazellulärem Raum an der Erythrocytenmembran verändert. Als Resultate ergäbe sich dann eine Erhöhung der BSG, jedenfalls solange die K. N.-Therapie anhält.

Es erscheint von klinisch-pharmakologischen und differentialdiagnostischen Gesichtspunkten aus außerordentlich wichtig, auf die hier festgestellte Alteration der BSG unter der K. N.-Therapie besonders hinzuweisen, um Fehlinterpretationen dieses Phänomens zu vermeiden.

Die verbesserte intellektuelle Leistungsfähigkeit bei Patienten mit allgemeiner Gefäßsklerose ist einerseits auf den lipidsenkenden Effekt der M.S., andererseits wohl auf eine nicht ganz auszuschließende Steigerung der cerebralen Durchblutung durch Zu-

nahme des Herzminutenvolumens und dadurch möglicher verbesserter Sauerstoffutilisation zurückzuführen. (K E S T E R M A N N und P A U L I 1963). Eine Aktivierung des Kortex wurde auch durch EEG ebenfalls von F L Ü G E L , M E N Z I und C O R A (1964) festgestellt.

Zu den Nebenwirkungen des Kantinol-Nicotinats muß aufgrund der gemachten Erfahrungen gesagt werden, daß z. B. die häufig beobachteten, bekannten vasomotorischen Reaktionen (Flush) eindeutig von der Schnelligkeit der Applikation abhängig waren. Bei einer Patientin wurden als Nebenwirkung Oberbauchbeschwerden nach oraler und parenteraler Applikation angegeben. Nach Untersuchungen von R O S C H , P R A T E R und C L A S S E N (1972) könnten diese Beschwerden auf eine verminderte Magenschleimhautdurchblutung bei gleichzeitigem Anstieg des H^+ -outputs zurückgeführt werden. Eine Reihe von Autoren (H A M M E R L , K R Ä N Z L , P I C H L E R und S T A D L E R 1969) nehmen als Ursache der Nebenwirkungen die Freisetzung und Katabolisierung der N.S. an.

Abschließend läßt sich feststellen, daß durch Behandlung mit K. N. eine Senkung des Cholesterinspiegels und der Triglyceride sowie Phosphatide, besonders bei Patienten mit pathologischen Ausgangswerten erreicht wurde. Ein gleichsinniges Verhalten konnte bei Beta-Lipoproteiden festgestellt werden. Eine Senkung des Cholesterins bei Patienten mit normalen Ausgangswerten wurde nicht beobachtet. Eine erhebliche Änderung des Kohlehydratstoffwechsels konnte bei den von uns durchgeführten Untersuchungen nicht

verifiziert werden. Weiter wurden eine Senkung der Gammaglobulinfraktion und ein Anstieg der Albumine beobachtet. Auf die Alteration der BSG wird nochmals verwiesen.

Zusammenfassung

Die vorgelegten experimentellen Untersuchungen hatten zum Ziel, die unter Xantinol-Nicotinat-Medikation eintretenden Veränderungen der Fett- und Eiweißfraktionen im Serum, des Blutzuckerspiegels, der Blutkörperchensenkungsreaktion und des Gerinnungsstatus zu registrieren.

Die Dauer der Behandlung lag in den meisten Fällen bei einundzwanzig Tagen, nur vereinzelt erstreckte sich die Medikation über acht Wochen unter hoher oraler und parenteraler Xantinol-Nicotinat-Dosierung mit einer mittleren Tagesdosis um 4000 mg.

Die Beurteilung der Behandlungserfolge erstreckte sich auch auf die subjektive Linderung anfänglicher Beschwerden sowie auf die oszillometrisch und oszillographisch registrierbaren Besserung peripherer Durchblutungsstörungen.

Im einzelnen wurde laborchemisch folgendes festgestellt:

- 1) Eine signifikante Veränderung der Cholesterin- und Triglyceridwerte im Serum bei Patienten mit normalen Ausgangswerten trat unter Xantinol-Nicotinat nicht ein. Eine signifikante Senkung dieser Werte konnte dagegen bei Patienten mit pathologischen Ausgangswerten festgestellt werden. Zusätzlich wurde eine deutliche Senkung des Betalipoproteidspiegels beobachtet.
- 2) Es wurde eine generelle Verringerung der Thrombocytenzahl beobachtet.
- 3) Eine Änderung des Blutzuckerspiegels trat unter Xantinol-Nicotinat nicht ein. Lediglich bei zwei Diabetikern mit schweren peripheren Durchblutungs-

störungen kam es bei Behandlung mit hohen Dosen (6000 mg/die) zu einer passageren Erhöhung des Blutzuckerwertes.

4) Als bisher nicht registriertes Phänomen wurde eine deutliche Steigerung der BSG im Zuge einer mehrwöchigen Behandlung erneut objektiviert. Auf die möglichen Ursachen wird näher eingegangen, wobei der Erythrocytenmembran/Plasmarelation in Bezug zum Stoffwechsel besondere Bedeutung beigemessen wird.

Die feststellbare klinische Besserung der peripheren Durchblutungsstörungen wird mit den oben aufgeführten Änderungen blutchemischer Parameter unter Xantinol-Nicotinat in Beziehung gesetzt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Altschul, R., Hoffer, A., Stephan, J.D.
Arch. Bioch. Biophys. 54 (1955) 558
2. Albrink, N. J., Man, E.B.
Arch. Intern. Med. 103 (1959) 4
3. Ammon, H.P.P., Esthler, C. J.
Life sciences 6 (1967) 641-647
4. Amery, A.
Symposium über Blutgerinnung Brüssel 1960
5. Anchor, R. W. P., Berge, K. G.
Med. clin. N. Amer. 42 (1961) 871
6. Anchor, R. W. P., Berge, K. b., Barker, N.W.,
Meckenzieb, F. Circulation 16 (1957) 499
7. Baker, R.W., Joiner, C. L.
Quart. J. Med. (1955) 24, 295
8. Bandier, E.
On nicotinic acid. Dissertation Kopenhagen (1940)
zit. Brenner 1967
9. Basarab, A.
Ars Med. 2 (1967) 100
10. Belle, M., Halpern, M. M.
Amer. J. cardiol. 2 (1958) 449
11. Bellet, S., Westermann, E.
12. Symposium der dtsh. Ges. für Endokrinologie
Springerverlg. (1967) 154 - 173
12. Berkowitz, D.
Newer Drugs in The Treatment auf Hyperlipidemia
Kongreßband Hahnemann-Symposium, Philadelphia 1964.
13. Berge, G. K., Molnar, G. D.
Thomas, Springfield (1964) 136 - 155
14. Berger, E., Krammer, H., Schmidt, K.
Der praktische Arzt 179 (1962) 284 - 294
15. Björntorp, P.
Metabolism. 14 (1965) 836

16. Blackard, W. G.
J. clin. Invest. 47 (1968) 1407
17. Block, J. W., Graf, U. E.
Klin. W. Schr. Wien (1954) 652
18. Boyd, E. M.
J. clin. Invest (1934) 13, 347
19. Brawn, Carlson, L. A.
Acta. Med. scand. 167 (1960) 399
20. Brenner, G.
Arzneim. Forschung 12 (1970) 1860
21. Brenner, G.
Arzneim. Forschung 21 (1971) 1179 - 1183
22. Brenner, G.
Arzneim. Forschung 17 (1967) 1444 - 1445
23. Buzina, R., Keys, A.
Circulation (1956) 14, 854
24. Carlson, L. A., Orö, L.
Acta Med. scand. (1962) 172, 641 - 645
25. Carlson, L. A., Orö, L., Östmann
J. Atheroscler. Res. 8 (1968) 667 - 677
26. Carlson, L. A., Östmann, Y.
Diabetologi. vol. 2 Sept. 1966 S. 127
27. Campanacci, D., Magnani, B., Cocchert, S.
Kreislauf Forsch. April 1963
28. Celluloseazetat-Elektrophorese mit Pherostatgerät
Boskamp
29. Chen, K. K., Rose, C. L., Robins, E. B.
Proc. sec. Exp. Biol. Med. 38 (1938) 241
30. Clifton, E.E.
Dijkzigt conferentie (Rotterdam) 27.5.1961
31. Goldsboroug, G. E., Durh, M. B.
Lancet 24 (1960) 675
32. Cultera, Gl, Gibelli, A., Giarola, P.
Arzneim.Forschung 7 (1971) 954
33. Dawber, T. R. Moore, F. E., Mann, G. V.
Amerik. J. Pabl. 47 (1957) 4

34. Deiweck, H. J.
Med. klin. 31 (1957) 1206
35. Demanet, J. C., Gregoire, P. E.
Circulation (1959) 19, 863
36. Demel, R. A., Geurts van Kessel, W.S.M. u. van Deenen
L.L.M. Biochem., Biophys. Acta 266, 26 - 40 (1972)
37. Deuticke, B.,
Arzneimittelforschung 32, 2050 - 2053 (1972)
38. Doyle, J.C., Heslen, S.
New. engl. J. Med. 261 (1959) 1096
39. Duff, G. L., Macmillian, G. C.
J. exp. med. 89 (1949) 611
40. Ejarque, P., Morble, A.
Amer. J. Med. (1959) 27, 221
41. Erhart, G. und Rusching, H.
„Arzneimittel“ Verlag Chemie (1966)
42. Fischbacher, W., Stamm, H.
Arzneim.Forschung 12 (1965) 1337
43. Fischbacher, W., Eichenberger,
Therapie Umschau 18 (1961) 452
44. Fischer, F. W.
Z. Arzneim.Forschung 1961
45. Flügel, K.A., Mengi, E., Cora R.
Med.-Klin. 46 (1964) 1831
46. Foa, P. P., Foa N. L.
Arch. Biochem. 5 (1944) 215
47. Frank, S., Nasse H.
Med. Welt 1 (1961) 96
48. Fredrickson, D. S., Land, A. V., Hinkelman, B. T.,
Schneider, H. S., Frantz, J.D.
J. Exp. Med. (1954) 99, 43
49. Fredrickson, D. S., Levy, R. I., Lees, R. S.:
New Engl. J. Med. 276 (1967) 32, 94, 148, 215, 273
50. Friedman, M., Baggers, S. O.
Amer. J. Physiol. (1952) 168, 292 - 297
51. Fullerton, H. W.
Prol-Nutr. soc. (1956) 15-66

52. Fullerton, H.W. Davie, W. J. A.
Brit. Med. J. II (1953) 250
53. Goldner, M. G.
Z. Kreislauf Forsch. 49 (1956) 573
54. G. O. D. Methode: Biochemientest Boehringer Mannheim
55. Gurlan, H., Adlersberg, D.
Amerik. J. Med. sci (1959)
56. Hagerman, J. A. S., Gould, R. G.
Prov. soc. Exp. Biol. (N. Y) (1951) 78- 329
57. Hahn, J., Kaffarnik, H.
Med. Klin. (1969) 64, 1042 - 1045
58. Hammerl, H. Kränzl. Ch., Pichler, O.
MMW 38 (1969) 111
59. Hardon und Young, Warburg, Christian,
Zit. aus Calson, L.A.
Biochemie für Mediziner (1964) 79
60. Harris, J.B.
Gastroenterology 52 (1967) 1135
61. Harthorn, H., Svedmyr, N.
Actaphysiologie scand. (1968)
62. Heim, E. B., Storck, H.
ther. Umschau 18 (1961) 450- 474
63. Hoffer, Osmand
zit. Arzneim. Forschung 7 (1970) 904
64. Hoppe - Seyler
Zit. Fettstoffwechselstörung von G. Schettler
Georg Thieme Verlag (1971) 24
65. Hughes, E. L.
Biochem.Z. 51 (1952) 330
66. Imhof, P.
Schweiz Med. Wochenschrift 28 (1959) 236
67. Juchens, R., Rückert, K. K.
Intern. 2 F. Klin. pharm. Therapie u. Toxik. 2 (1967) 170
68. Judick, V., Sachse, B.
Med. Klinik (1968) 63, 722 - 724
69. Kaiser, N.
Inauguraldissertation, Kiel 1962

70. Kanig, K.
Arzneim. Forschung 7 (1970) 909
71. Kestermann, E., Pauli, H..
Med. Monatsschrift 5 (1963) 305 - 309
72. Keys, A.
J. Chron. Dis. 6 (1967) 552
73. Kienholz, E.
Med. Klinik 33 (1965) 1321
74. König, W.
J. Prakt. Chemie 69 (1904) 105
Zit. Brenner 1967
75. Kupiecki, F. P., Schneider, D. I.
Endocrinology (1968) 173
76. Lany, E., Köhler, J. A.
Arzneimittelforschung 11 (1969) 1870
77. Lammers, W., Side
Acta Physiol. pharmacol. med. (1950) 1, 193
78. Lasch, F., Schimpf, U. K.
Dtsch. Arch. Klin. Med. (1956) 203, 146
79. Leinweber, W., Schmitt, G., Becker, H., Böhle, E.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 75 (1969) 787
80. Levy, R. I. und Mitarbeiter
J. clin. Invest. 45 (1966) 63
81. Manuel, J., Lipson, Shapur Naimiand,
Samuel Proger
Circulation Research, Vol. XXV III February 1971
82. Merskey, C., Nossel, H. L.
Lancet (1957) 272, 806
83. Miederer, S. E., Deyle, P., Ottenjann
Med. Welt 22 (1971) 210
84. Mirisky, A. G., Pericatti, G., Jinks, R.
Endocrinology (1957) 318 - 324
85. Mustard, J.F.
Cand. Med. Ass. J. (1957) 77, 308
86. Nicolaysen, R., Westerland, K.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 15 (1963) 291

87. O' Brien, J. R.
Lancet II (1955) 690
88. Paul, O., Lepper, M. H.
Circulation 28 (1963) 20
89. Peterson, M. J., Hillman, C. C.
Federation proc. 26 (1967) 400
90. Petzold, A. F.
Lipide und Lipoproteide im Blutplasma
Springerverlag 1971 S. 110
91. Preiss, J., Handler, P.
J. Biol. Chem. 233 (1958) 493
92. Randle, P., Hales, C. N.
Lancet I (1963) 785
93. Randle und Mitarbeiter
Klin. Pathophysiologie von W. Sigenthaler (1970) 27
94. Rein, Schneider,
Physiol. des Menschen 15 (1964) 24
95. Robinson, G. A.
Ann. N. Y. Acad. sci. 139 (1967) 703
96. Robinson, F. A.
Progamon Press Oxford (1966)
97. Rossenbeck, H. G., Böhle, E.
Med. Welt 17 (1966) 860
98. Rösch, W., Brater, J., Classen, M.
Med. Klinik 67 (1972) 1723
99. Rubin, L.
J. Biol. Chem. (1939) 131, 691
100. Selye, H.
Acta In. Montreal 1950
101. Schade, H., Saltmann, P.
Proc. soc. Exper. Biol. Med. 102 (1959) 267
102. Schettler, F.
Dtsch. Med. Wochenschrift 27 (1953) 989
103. Scheurien, P. G.
Klin. W. Schr. (1951) 708
104. Schön, H., Berg, G.
Arzneim. Forschung (1957) 50, 519

105. Sommer, H.
Arzneim.Forschung (1965) 1337
106. Sperling, M.
Münchener Med. Wochenschrift 27 (1962) 1273
107. Stamler, J., Lindberg, H. A., Berkson, W. H.
J. Chron. Dis. 11 (1960) 405
108. Stamm, H.
Arzneim. Forschung 12 (1962) 679
109. Sutherland, E.W., Robinson, G. A.
Circulation 37 (1968) 279
110. Thiesen, J., Fischer, Th.
(zit. aus Praktischer Arzt 179) (1962) 1427
111. Verstraete, M.
III. International. Haematol. Kongr. (1961)
112. Waldron, J. M., Nichols, W.
Amer. J. Physiol. (1952) 17, 776
113. Weiner, M., Redisch, W.
Circulation 19 (1959) 845
114. William, G., Blackard, Silvia, A. Heidingsfelder
Metabolism. 18 (1969) 226
115. Zeller, W., Schön, H., Grimm, B.
Med. Klin. 37 (1964) 1457

Herrn Professor Dr. K.Ph. Bopp danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und Übernahme des Referats.

Herrn Professor Dr. G. Kremer danke ich für die Unterstützung und für Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. Manns danke ich für die Unterstützung und für die Ermöglichung der Einsichtnahme in die Krankenblätter.

LEBENS LAUF

Am 3. 7. 1938 wurde ich als Sohn des Bäckermeisters Mohammed Moin und seiner Ehefrau Behjat in Teheran/Iran geboren. Nach Absolvierung der Volksschule Adab in Teheran, im Februar 1951, besuchte ich das Gymnasium Marvi, an dem ich meine Reifeprüfung im Frühjahr 1958 ablegte.

Im Sommer 1960 war mein 18-monatiger Militärdienst zu Ende. Anfang 1961 kam ich nach Deutschland und im Sommer 1961 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Mainz auf und bestand im Februar 1966 das Physikum. Im September 1969 bestand ich das medizinische Staatsexamen ebenfalls in Mainz. Vom 1. 10. 1969 bis zum 30. 5. 1970 arbeitete ich als Medizinalassistent in der inneren Abteilung des St. Werner-Krankenhauses in Oberwesel (Rhein), vom 1. 6. 1970 bis zum 30. 9. 1970 in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Hachenburg(Westerwald).

Am 7. 10. 1970 heiratete ich Najereh Modirnia (Studentin). Vom 1. 11. 1970 bis zum 30. 6. 1971 arbeitete ich als Assistent weiter in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Hachenburg.

Seit dem 1. 7. 1971 arbeite ich als Assistent in der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Altenkirchen/Westerwald.

Am 21. 12. 1972 wurde meine Tochter geboren.

